

Symposia Biologica Hungarica

MAKROPHAGEN
UND
PHAGOZYTÖSE



Metschnikoff war der erste, der durch seine grundlegenden Untersuchungen Zellen in vielzelligen Organismen nachweisen konnte, die fähig waren, fremde Körperchen einzuverleiben, zu phagozytieren. Er nannte diese Zellen Phagozyten — „fressende Zellen“. Schon Metschnikoff hat die biologische Bedeutung der Phagozytose erkannt, und seine Forschungen bilden die Grundlage unserer Kenntnisse über die zelluläre Abwehrfähigkeit der Organismen.

Seitdem wird dieser Frage große Aufmerksamkeit und ausgedehnte Forschungsarbeit gewidmet. Besonders das Problem der Makrophagen geriet in den Mittelpunkt des Interesses, da derselben sowohl in normalem als auch in pathologischem Sinne eine immer wachsende Bedeutung zukam. Die wichtige Rolle dieser Zellen in der zellulären Abwehrfähigkeit der Organismen bekam immer mehr Betonung, nachdem auch ihre immunbiologische Bedeutung bewiesen wurde. Die Umwandlungsfähigkeit der Makro- und Mikrophagen bei Entzündungen, ihre Rolle bei der Wundheilung, die Frage der Erzeugung von antibiotischen Stoffen und Antikörpern ließen das Interesse für diese Zellen immer höher steigen.

Das im Jahre 1959 in Budapest abgehaltene internationale Symposium, dessen Material dieser Band enthält, beschäftigte sich mit der Frage der Makrophagen und der Phagozytose, und gab ein Bild vom Verhalten dieser äußerst wichtigen Zellformen. Die Vorträge, die von bulgarischen, deutschen, italienischen, österreichischen, rumänischen, tschechoslowakischen und ungarischen Gelehrten gehalten worden sind, vermitteln durch die Schilderung ihrer Forschungen einem jeden, der auf diesem Gebiet tätig ist, wertvolle Beiträge.

Symposia
Biologica
Hungarica
2.

Symposia Biologica Hungarica

Redigit

I. TÖRŐ

Redigenda curavit

M. MÜLLER

Vol. 2



INHALT

| | |
|---------------------------------|----|
| Vorwort | 9 |
| Teilnehmer des Symposiums | 11 |

Vorträge

| | |
|---|-----|
| BURKL, W.: Entwicklung des Makrophagenbegriffes..... | 13 |
| PISCHINGER, A.: Der Monozyt des Blutes..... | 27 |
| HADJIOLOFF, A. I.: Das Problem der Monozyten und Makrophagen vom Standpunkt des Blutgewebes | 35 |
| VULCHANOV, V. H.: Mikrophagen-Phagozytose in Beziehung zur Makrophagen- Blockade | 53 |
| LUDÁNY, G.: Probleme der Phagozytose von Mikrophagen | 63 |
| TÖRÖ, I.: Beobachtungen an Gewebsmakrophagen | 77 |
| JANCSÓ, N.: Eine in vitro-Methode zum Studium der Speicherfunktion der Histio- zyten | 87 |
| GODINA, G.: Ursprung und biologische Eigenschaften der Histiozyten in Kulturen verschiedener Gewebe..... | 91 |
| FISCHER, H.: Untersuchungen über Entstehung und Verhalten der Histiozyten nach Permeabilitätsstörungen der terminalen Strombahn des Keimlings..... | 107 |
| STANEK, I.: Makrophagen im Zentralnervensystem..... | 117 |
| BORGHESE, E.: Das Verhalten der Gliazellen in der Gewebekultur..... | 131 |
| RÖHLICH, P.: Über das Interstitium der peripheren Nerven..... | 133 |
| FRANCESCHINI, M.: Beziehungen zwischen Chondriom und Pigment in den Epithelial- zellen der Iris und der Netzhaut von Hühnerembryonen in der Gewebe- züchtung | 143 |
| MÜLLER, M., RAPPAY, GY., TÓTH, ÉVA und TÓTH, J.: Über die Nahrungsaufnahme und Verdauung bei Protozoen. I. Abbau der Nahrungsorganismen in <i>Amoeba</i> <i>proteus</i> | 147 |

VORWORT

Wie alle Naturwissenschaften, hat auch die Histologie in den letzten Jahrzehnten eine große Entwicklung erfahren. Diese Entwicklung hat dazu geführt, daß wir mehr und genauere Tatsachen über die mikroskopische Struktur des lebenden Organismus kennengelernt haben, welche unsere Kenntnisse über die makroskopische Struktur ergänzten. Diese Entwicklung führte aber auch dazu, daß im Rahmen der Histologie selbst spezielle Probleme auftauchten, welche die Histologie in die unmittelbare Nähe der Biochemie, sozusagen ins Niemandsland steuerten, wo sich Gelegenheit zur Erschließung neuer Kenntnisse, zur Überbrückung des strukturellen Unterschiedes der lebenden und leblosen Masse bietet. So entwickelte sich die Histochemie, die allen jenen Verfahren, welche früher die Histotechnik zu lösen versuchte, eine wissenschaftliche Grundlage gab. Wie die Biochemie als benachbarter Zweig der Physiologie, so tritt die Histochemie als Zweigwissenschaft der Histologie auf. Meiner Meinung nach gehört die Histochemie zur Histologie und nicht zur Biochemie, und die Histochemiker der Zukunft werden deshalb den Reihen der Histologen und nicht denen der Biochemiker entwachsen. Die Erforschung der Struktur ist aber nicht nur durch die Histochemie, sondern auch durch die Entwicklung der submikroskopischen Forschung und die Anwendung des Elektronenmikroskops revolutioniert worden, und dies hat zu außerordentlichen Verbreiterung der histologischen Problematik geführt, so daß die Forschungsarbeit das Zusammenwirken vieler gut ausgebildeter Fachleute beansprucht. Ein Beispiel hierfür bieten die modernen neuro-histologischen Untersuchungen, welche bereits die engste Kooperation mit der Neurophysiologie bzw. eingehende neurophysiologische Kenntnisse erfordern. Ja auf diesem Gebiet zeigen die Kibernetik, die Konstruktionsgesetze der Automaten und die synaptischen Schaltungsverhältnisse der Gehirnrinde eine verblüffende Ähnlichkeit, so daß durch die grundlegende Kenntnis der Konstruktion auch unser Wissen über die Gehirntätigkeit erweitert wird. Der Neurohistologe muß mit dem Neurophysiologen und Kibernetiker zusammenarbeiten. Das alte Silberimprägnationsverfahren, das in den Arbeiten von RAMON Y CAJAL, GOLGI und anderen die Neurohistologie begründete, vermag uns heute allein nicht mehr zu befriedigen.

Im Hinblick auf die außerordentliche Ausdehnung der Histologie wünschen die heutigen histologischen Institute auf der Suche nach neuen Wegen ihre wissenschaftlichen Forschungsarbeiten nach der einen oder anderen Richtung zu entwickeln und damit dem Institut ein Profil zu geben. Eben deshalb erscheint es mir sehr wichtig, daß die Histologen ihre Gedanken über die zu-

künftige Entwicklung austauschen. Eine Erörterung beansprucht nicht nur die Situation der Histologie, innerhalb der biologischen Wissenschaften, sondern auch ihre Stellung im Rahmen der ärztlichen Ausbildung. Während früher zweifellos Anatomie und Histologie gemeinsam die morphologische Grundlage lieferten, werden heute diese beiden Disziplinen von einzelnen nicht nur in der Forschung, sondern auch im Unterricht mit der Begründung voneinander getrennt, daß neue Grenzgebiete entstanden wären, die frühere Einteilung der Gewebe nicht länger aufrechtzuerhalten sei und man an die Umgruppierung des Grundgerüsts der histologischen Wissenschaften denken müsse. Die neueren Kenntnisse über das lebende Gewebe und die lebenden Zellen erfordern die Revision unserer Anschauungen.

In Anbetracht der neuen Anforderungen und Möglichkeiten ist es wichtig, daß die Histologen von Zeit zu Zeit zusammenkommen, um jeweils ein wichtiges Thema zu besprechen. Deshalb freuen wir uns so sehr, daß jährlich histologische Symposien geplant sind und daß die Histologen Mitteleuropas im Histologisch-Embryologischen Institut der Medizinischen Universität, Budapest zusammengekommen sind, um auf dem II. Internationalen Histologensymposium die Biologie der Makrophagen zu besprechen. Seit METSCHNIKOFF wurde die Phagozytose und Pinozytose wiederholt analysiert und es wurde festgestellt, daß nicht nur bestimmte Zellen fähig sind, diese Funktionen auszuüben, sondern daß es sich dabei um eine Grunderscheinung sozusagen alles lebenden Protoplasmas handelt. Auch kann diese Funktion experimentell beeinflußt werden. Der ASCHOFFsche Begriff des RES ist eine Weiterentwicklung dieser Konzeption und heute scheint die Frage bereits reif zu sein, um die Charakteristika der Makrophagen festzulegen und die vielen Mißverständnisse und Verwirrungen in dieser Frage zu klären.

Dieser Band, der der zweite in der Reihe der Symposia Biologica Hungarica der Ungarischen Akademie der Wissenschaften ist, enthält die Vorträge des von der Ungarischen Akademie der Wissenschaften im September 1959 veranstalteten II. Internationalen Histologensymposiums.

Budapest, 25. Mai 1961.

Prof. Dr. I. TÖRÖ

TEILNEHMER DES SYMPOSIUMS

| | |
|----------------------------|---|
| Dr. B. AROS | Histologisch-Embryologisches Institut, Medizinische Universität, Budapest |
| Dr. J. BAKOŠ | Histologisch-Embryologisches Institut, Comenius-Universität, Bratislava |
| Prof. Dr. W. BURKL | Histologisch-Embryologisches Institut, Universität, Wien |
| Dr. Gy. CSABA | Histologisch-Embryologisches Institut, Medizinische Universität, Budapest |
| Dr. B. CSILLIK, | Anatomisches Institut, Medizinische Universität, Szeged |
| Doz. Dr. T. DONÁTH | Anatomisches Institut, Medizinische Universität, Budapest |
| Dr. B. ERBER | Torino |
| Oberarzt Dr. H. FISCHER | Frauen-Klinik, Charité, Humbolt-Universität, Berlin |
| Doz. Dr. B. FLERKÓ | Anatomisches Institut, Medizinische Universität, Pécs |
| Dr. I. FÖLDES | Anatomisches Institut, Medizinische Universität, Debrecen |
| Doz. Dr. M. FRANCESCHINI | Institut für normale Anatomie und Histologie, Universität, Torino |
| Prof. Dr. G. GODINA | Veterinäranatomisches Institut, Universität, Torino |
| Dr. Cs. HADHÁZY | Anatomisches Institut, Medizinische Universität, Debrecen |
| Prof. Dr. A. I. HADJIOLOFF | Institut für Morphologie, Bulgarische Akademie der Wissenschaften, Sofia |
| Dr. T. HRABA | Institut für Biologie, Tschechoslovakische Akademie der Wissenschaften, Praha |
| Prof. Dr. M. JANCŠÓ | Pharmakologisches Institut, Medizinische Universität, Szeged |
| Dr. K. KAPPELLER | Anatomisches Institut, Comenius-Universität, Bratislava |
| Prof. Dr. F. KISS, | Anatomisches Institut, Medizinische Universität, Budapest |
| Doz. Dr. KISZELY | Histologisch-Embryologisches Institut, Medizinische Universität, Budapest |
| Doz. Dr. M. KRATOCHVIL | Anatomisches Institut, Comenius-Universität, Bratislava |
| Prof. Dr. I. KROMPECHER | Anatomisches Institut, Medizinische Universität, Debrecen |
| Doz. Dr. Gy. LELKES | Anatomisches Institut, Medizinische Universität, Debrecen |
| Prof. Dr. G. LUDÁNY | Laboratorium, II. Chirurgische Klinik, Medizinische Universität, Budapest |
| Prof. Dr. V. MÍRZA | Jassy |

| | |
|------------------------|--|
| Dr. M. MÜLLER | Histologisch-Embryologisches Institut, Medizinische Universität, Budapest |
| Dr. GERTRUD MUNGYEROVÁ | Laboratorium für experimentelle Zytologie, Slowakische Akademie der Wissenschaften, Bratislava |
| Doz. Dr. M. OBRUČNIK | Histologisch-Embryologisches Institut, Palacky-Universität, Olomouc |
| Dr. D. OBRUČNIKOVA | Histologisch-Embryologisches Institut, Palacky-Universität, Olomouc |
| Dr. IRÉNE PÁLYI | Histologisch-Embryologisches Institut, Medizinische Universität, Budapest |
| Dr. G. PASTERNAK | Institut für Medizin und Biologie, Deutsche Akademie der Wissenschaften, Berlin-Buch |
| Dr. Z. PÓSZALAKY | Institut für experimentelle Medizin, Ungarische Akademie der Wissenschaften, Budapest |
| Dr. M. RAPOŠ | Histologisch-Embryologisches Institut, Comenius-Universität, Bratislava |
| Dr. GY. RAPPAY | Institut für experimentelle Medizin, Ungarische Akademie der Wissenschaften, Budapest |
| Dr. P. RÖHLICH | Histologisch-Embryologisches Institut, Medizinische Universität, Budapest |
| Prof. Dr. I. STANEK | Histologisch-Embryologisches Institut, Comenius-Universität, Bratislava |
| Dr. GY. SÁVAY | Anatomisches Institut, Medizinische Universität, Szeged |
| Prof. Dr. I. TÖRÖ | Histologisch-Embryologisches Institut, Medizinische Universität, Budapest |
| Dr. L. J. TÖRÖK | Histologisch-Embryologisches Institut, Medizinische Universität, Budapest |
| Dr. V. H. VULCHANOV | Mikrobiologisches Institut, Bulgarische Akademie der Wissenschaften, Sofia |
| Dr. G. WITTIG | Institut für Medizin und Biologie, Deutsche Akademie der Wissenschaften, Berlin-Buch |

VORTRÄGE

ENTWICKLUNG DES MAKROPHAGENBEGRIFFES

W. BURKL

HISTOLOGISCH-EMBRYOLOGISCHES INSTITUT, UNIVERSITÄT, WIEN

METSCHNIKOFF (1882—1913) verdanken wir die grundlegenden Untersuchungen über die Fähigkeit gewisser Zellen im Organismus der Metazoa, korpuskuläre Stoffe aufzunehmen, zu »phagozytieren«. Zwar sind Phagozyten z. B. in der Milz (KÖLLIKER 1847, ECKER 1847/48, BILLROTH 1857) oder in der Leber (v. KUPFFER 1876) schon weit früher beschrieben worden, doch wurde erst von METSCHNIKOFF das Wesen der Phagozytose systematisch untersucht und seine biologische Bedeutung erkannt. Zu den Phagozyten rechnete METSCHNIKOFF die polymorphkernigen neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie große Zellen mit einem teils runden, häufiger aber ovalen Kern, die er ursprünglich für vergrößerte ältere Lymphozyten hielt, später aber erkannte, daß es sich vorwiegend um teils fixe, teils amöboid bewegliche Bindegewebszellen handelt. Während nun die kleinen Phagozyten kleine amorphe Fremdkörper, ganz besonders jedoch Mikroorganismen aufnehmen, sollen die großen Phagozyten hierzu nicht fähig sein, sondern vorwiegend größere Partikel, wie ganze Zellen oder ihre Bruchstücke aufnehmen. METSCHNIKOFF bezeichnete die kleinen Phagozyten, das sind also die Granulozyten, als »Mikrophagen« und die großen, bindegewebigen Formen als »Makrophagen«.

Es geht aus den METSCHNIKOFFSchen Arbeiten klar hervor, daß er mit »mikros« und »makros« die Größe der Phagozyten und nicht die Größe der phagozytierten Partikel meinte (siehe *Virchows Arch.*, **107**, 222). Später hat sich, insbesondere im pathologischen und hämatologischen Schrifttum, der Brauch entwickelt, unter »Mikrophagen« jene Formen zu verstehen, die Bakterien fressen und unter »Makrophagen« die Zellen-phagozytierenden Formen — also eine prinzipielle Verlagerung des Phagozytenbegriffes von der Zellgröße auf die Größe und Art der Partikel. Dieses Vorgehen mag von dem verständlichen Wunsch inspiriert worden sein, ein biologisches Geschehen von funktionellen Gesichtspunkten her zu interpretieren. Obwohl gegen diese Verlagerung des Begriffes Stellung genommen wurde (z. B. MARCHAND 1924), wirkt sie bis in die Gegenwart nach, ja sie wird sogar METSCHNIKOFF zugeschrieben (s. EHRICH 1956).

Die Alternative, ob wir Mikro- und Makrophagen von der Zell- oder der Partikelbeschaffenheit aus verstehen wollen, war so lange von zweitrangiger Bedeutung, als wir sicher sein durften, daß einer Polarität der Zellgrößen eine ebensolche der phagozytierten Partikel entspricht. Heute wissen wir aber, daß keine prinzipiellen Unterschiede in der Phagozytosefähigkeit der Mikro- und Makrophagen bestehen, wie später noch näher ausgeführt

wird, so daß wir die zweite Version als irreführend ablehnen und dem auf der Zellgröße fußenden Einteilungsprinzip METSCHNIKOFFS den Vorrang geben müssen.

Den Anstoß zur Schaffung des Phagozytenbegriffes gab ursprünglich METSCHNIKOFF durch die Entdeckung einer bestimmten Tätigkeitsphase hiezu befähigter, morphologisch heterogener Zellen, wobei der Nachweis der aufgenommenen Partikel das Indiz bildete. In späteren Untersuchungen wurde mit der zunehmenden Kenntnis des allgemeinen morphologischen Charakters der Makrophagen damit begonnen, nicht nur solche Zellen mit dem Namen zu belegen, die sich an Hand der Einschlüsse nachweislich in dieser Tätigkeitsphase befinden, sondern auch Zellen ohne erkennbare Partikel, wenn ihr morphologisches Aussehen, ihre Lokalisation etc. eine Gewähr boten, daß es sich funktionell um den gleichen Typ handelt. Diesem Zug, die Determination des Makrophagen auf das Allgemein-morphologische zu verlagern, kam die Erkenntnis entgegen, daß es nicht immer gelingt, in den Freßzellen Einschlüsse nachzuweisen. So können z. B. anfangs mikroskopisch agnoszierbare Partikel »verdaut«, d. h. in Korpuskel ultramikroskopischer Größenordnung zerlegt werden, oder aber, die aufgenommenen Stoffe liegen a priori unter der Auflösungsgrenze. Trotz der zweifellos bestehenden Schwierigkeiten wäre aber zu überlegen ob es angebracht ist, nachgewiesene Funktion, vermutete Funktion und die Befähigung zur Funktion begrifflich nicht zu trennen. Was letztere betrifft, so sind wir ja auch mit unseren heutigen histologischen Methoden nur imstande, einer Zelle oder einem Zellsystem die Befähigung zur — lebhaften — Phagozytose empirisch mit mehr oder weniger großer Wahrscheinlichkeit zu legitimieren. In älteren und jüngeren Werken der Pathologie und Histologie ist die begriffliche Trennung oft unterblieben; so sprach HUECK (1937) das gesamte RES als »Makrophagensystem« an und BARGMANN (1956) setzte den Histiozyten dem Makrophagen gleich.

Ich will in den folgenden Erörterungen aus didaktischen Gründen bei der begrifflichen Trennung »zur Phagozytose befähigte Zellen« und »aktive Phagozyten« = Mikro- und Makrophagen bleiben.

METSCHNIKOFF erkannte als erster die eminente Bedeutung der Mikro- und Makrophagen für das entzündliche Geschehen. Durch Aufnahme und intraplasmatische Verdauung von Bakterien, nekrotischem Zellmaterial und dgl. sind sie das zelluläre Abwehrsystem, zu dessen Aufgabenkreis auch die Bildung von Antikörpern (»Fixatoren«) sowie die Abgabe von Stoffen gehört. Mit der Entdeckung dieser zellulären fermentativ-chemischen Vorgänge wurde METSCHNIKOFF zum Begründer unserer modernen Auffassung von der Entzündung. Phylogenetisch betrachtet, sind die zellulären Reaktionen im Rahmen des entzündlichen Geschehens weit älter als die vasculären, die lange Zeit allein im Brennpunkt des Interesses standen und als das *primum movens* der Entzündung angesehen wurden (COHNHEIM 1867). Niedere Metazoa, wie z. B. die Schwämme, die noch kein Gefäßsystem besitzen, reagieren auf gleichsinnige Reize, welche bei Tieren mit einem Gefäßsystem die klassischen Reaktionen hervorrufen, ausschließlich durch Phagozytose seitens mesenchymaler Zellen (METSCHNIKOFF 1892, RÖSSLE 1923).

Die Lehre METSCHNIKOFFS — von einer Reihe seiner Zeitgenossen, darunter Trägern klingender Namen heftigst bekämpft — wurde in der Folgezeit weiter ausgebaut und so auch der Kreis der Zellen, die auf ein bestimmtes Stimulus zur Phagozytose angeregt werden können, immer

weiter vergrößert. Einen besonderen Auftrieb erfuhr die Erforschung der Makrophagen und ihrer Stammzellen durch die Entdeckung ihrer vorzüglichen Aufnahme- und Speicherkapazität für parenteral zugeführte saure Anilinfarben, deren Eigenschaft, bestimmte Elemente im lebenden Zustand zu »färben«, schon länger bekannt war (v. RECKLINGHAUSEN 1863, RANVIER 1890, RIBBERT 1904). GOLDMANN (1909—1913) verwendete bei seinen ausgedehnten Untersuchungen Pyrrolblau und Isaminblau, TSCHASCHIN (1913) neben Isaminblau Trypanblau und Kollargol, KIYONO (1914) Lithiumkarmin und MAXIMOW (1906) Neutralrot, um hier nur Arbeiten der ersten Untersucher anzuführen. Bereits GOLDMANN konnte nachweisen, daß es Hand in Hand mit der Farbstoffaufnahme zu einer Mobilisierung der zunächst oft fixen und reticulär gebauten Zellen kommt und die frei gewordenen, amöboid beweglichen Formen besonders intensiv Farbstoff speichern.

Was die Ursachen der Farbstoffaufnahme und -speicherung betrifft, so wurde von den älteren Autoren zunächst eine spezifische, chemische bzw. physikochemische Bindung der Farbkolloide angenommen. Nach BENNOLD (1938) sollen die sauren Farbstoffe Serumeiweißkörper, vorzüglich Albumine mit ihrem hohen Bindungsvermögen als Vehikel benutzen und intraplasmatisch der Farbträger koagulieren; nach GICKLHORN (1931) kommt es durch die Farbstoffaufnahme zu einer Entmischung des Plasmas, wobei die Entmischungsprodukte den Farbstoff binden. MUDD, McCUTCHEON u. LUCKÉ (1934) konnten zeigen, daß geformte Partikel zur Phagozytose der »Opsonine« bedürfen, die den Globulinen zugezählt werden und durch Grenzflächenwirkung die Phagozytose beeinflussen; Albumin wirke dagegen phagozytosehemmend. Die aktive Rolle des Golgisystems wurde in neuerer Zeit wieder von BAILLIF (1941) studiert; darnach kommt es bei Aufnahme von Tusche und Lithiumkarmin seitens der Phagozyten zu einem Wachstum der osmophilen Substanz und einer Zunahme ihrer Einzelkörper. Die Golgisysteme legen sich eng an die phagozytierten Partikel an und dürften ihre Zusammenballung bewirken.

Die schon lange bekannte Erscheinung (GOLDMANN) daß sich bei Speicherversuchen die verschiedenen hierzu verwendeten Stoffe nicht gleichsinnig verhalten, wurde von FRESEN (1945), wie vordem schon von MÖLLENDORFF (1918) u. a. näher untersucht. Darnach hängt offensichtlich das Ausmaß der Speicherung von der Durchdringungsfähigkeit der Stoffe und die wieder vom Grad ihrer Dispersität ab, wofür sich nach Fresen die Reihenfolge Trypanblau-Karmin-Tusche aufstellen läßt. Hierzu treten noch Faktoren, wie Versuche mit Diphtherietoxin demonstrieren, welche die Kapillarpermeabilität beeinflussen (FRESEN).

Es ist im Rahmen des gestellten Themas nicht angebracht, auf die Fülle von Einzelheiten der Speicherversuche näher einzugehen; auf manche, mehr allgemeine Fragen und Probleme werden wir noch zu sprechen kommen.

Außer der ursprünglichen Bezeichnung »Makrophage« gibt es für diesen Funktionstyp noch eine Reihe Synonyme, von denen einige, die gelegentlich noch verwendet werden, in Erinnerung gebracht seien. RENAUT (1907) sprach von »rhagiokrinen Zellen«, da die bei Farbstoffspeicherung hervortretenden Vakuolen von ihm für eine sekretorische Erscheinung gehalten wurden, und MARCHAND (1902, 1913) nannte sie »Adventitiazellen«, eine Bezeichnung, die nach MAXIMOW (1927) unzureichend ist, weil die Zellen

nicht nur an die Adventitia der Gefäße gebunden sind; später wurden diese »Adventitiazellen« von HERZOG (1925) wieder als »undifferenzierte Mesenchymzellen« angesehen. Von RANVIER (1890) wurde der Ausdruck »Klasmatozyt« geprägt, ausgehend von der Beobachtung, daß sich von diesen Zellen Plasmateilchen abschnüren. Das wichtigste und heute für jenen Teil der phagozytosefähigen Zellen, die im ubiquitären Bindegewebe vorkommen, allgemein gebräuchliche Synonym ist die von Kiyono vorgeschlagene und von MAXIMOW übernommene Bezeichnung »Histiozyt«, die sich allerdings ähnlich wie die anderen Termini nur z. T. mit dem ursprünglichen Makrophagenbegriff deckt. MAXIMOW versand unter Histiozyt einerseits die — relativ — untätige Ruheform, also die im Bedarfsfall zur Phagozytose fähige Zelle (»ruhende Wanderzelle«), andererseits die physiologisch aktive Form, den »aktiven Histiozyten« oder »Polyblasten«, der dem Makrophagen sensu strictiori entspricht. Der Ausdruck Polyblast trägt der Vielgestaltigkeit der aktiven Form Rechnung; die Zellen können mehr oder weniger stark verzweigt sein, oder aber sich abrunden und zu freien, amöboid beweglichen Formen sehr unterschiedlicher Größe werden.

Die Form der Phagozyten hängt z. T. von der Stärke des Reizes ab, der die Zelle trifft; so sieht man bei einem geringen Farbstoffangebot häufiger verzweigte Zellen als bei einem hohen Angebot. Dieser Tatbestand scheint auch bereits METSCHNIKOFF bekannt gewesen zu sein (»ruhender Phagozyt«). Außerdem scheinen auch artspezifische Unterschiede zu bestehen: Unter vergleichbaren Bedingungen haben Ratte, Maus und Igel häufiger abgerundete freie Phagozyten, während bei Mensch, Hund, Katze und Kaninchen häufiger verzweigte beobachtet werden (MAXIMOW 1927).

Von GOLDMANN wurde erstmals der Gedanke ausgesprochen, daß offenbar alle Zellen, die zur Farbstoffspeicherung befähigt sind, einem großen Zellstamm angehören, der im Stoffwechsel eine bedeutsame Rolle spielt. Dieser Gedankengang GOLDMANNs fand später in der Lehre vom reticulo-endothelialen Stoffwechselsystem (RES) seine Kondensation. Der Begriff des RES wurde von ASCHOFF und LANDAU (1913) geprägt und darunter ursprünglich die Gesamtheit all jener Zellen verstanden, die im Stoffwechsel unter normalen und abnormen Bedingungen bestimmte Aufgaben erfüllen, sich durch Phagozytose- und Speicherfähigkeit auszeichnen und durch intravitale Färbung erfaßt werden können — also anfangs ein betont funktioneller Gesichtspunkt.

Welche Zellen wurden nun dem RES als der Quelle der Makrophagen ursprünglich zugerechnet? ASCHOFF (1925) stellte auf Grund der bis dahin durchgeführten Versuche später folgende Reihung farbstoffspeichernder mesenchymaler Elemente auf:

1. Die Endothelien der Blut- und Lymphgefäße, sie speichern nur bei besonders hochgetriebener Färbung und nur in Gestalt allerfeinster Körnchen.
2. Die Fibrozyten, sie speichern bei genügend starker Färbung in wechselnder Stärke, aber auch ziemlich feinkörnig, sind jedoch leichter zu färben als die Endothelien.

3. Die Reticulumzellen der Milzpulpa, der Rindenknötchen und der Markstränge der Lymphknoten und schließlich des sonstigen lymphatischen Gewebes. Sie speichern relativ leicht und stärker als Bindegewebszellen, bleiben aber an Schnelligkeit und Stärke der Speicherung noch deutlich gegenüber der folgenden Gruppe zurück.

4. Die Reticuloendothelien der Lymphsinus der Lymphknoten, der Blutsinus der Milz, der Kapillaren der Leberläppchen (KUPFFERSche Sternzellen), der Kapillaren des Knochenmarks, der Nebennierenrinde, der Hypophyse.

5. Die Histiozyten, sie speichern fast ebenso leicht wie die Gruppe 4, zumal, wenn sie sich in einem besonderen Tätigkeitszustand befinden.

6. Die »Splenozyten« und farbstoffspeichernden Monozyten, welche von den Histiozyten und den Reticuloendothelien (Gruppe 4) ihren Ursprung nehmen.

ASCHOFF schlug nun vor, die Zellen der Gruppen 1 und 2, die sich entweder gar nicht oder nur sehr schwach »färben« und die sich auch funktionell anders verhalten als die übrigen Gruppen, ganz auszuschalten. Diese Zellen sind auch die relativ unbeweglichsten. Dagegen schien es ihm wünschenswert, die Gruppen 3 und 4 wegen ihrer gleichartigen Funktion als Reticularbildner und Bekleider sinuöser Lymph- und Bluträume unter dem Begriff des RES zu sammeln.

Während also ASCHOFF die Gruppen 5 und 6 nicht zum Kern des RES rechnete, sondern als »RES im weiteren Sinne« distanzierte, wurden von MAXIMOW, dem neben KİYONO wohl gründlichsten Kenner der Histiozyten, auch diese Elemente auf Grund ihrer Eigenschaften dem Kern des Systems zugezählt und alle Zellformen der Gruppen 3—6 unter dem Begriff des »Histiozytensystems« vereint.

Gegen die Bezeichnung »Reticuloendotheliales Stoffwechselsystem« wurden im Laufe der Zeit aus den verschiedensten Gründen Einwände erhoben, doch hat sich der Name im Sprachgebrauch der Pathologen so eingebürgert, daß ihn wohl kein anderer, noch so treffender verdrängen kann. MAXIMOW machte geltend, daß das Endothel der Blutgefäße eine von den Histiozyten und den Reticulumzellen verschiedene Zellart sei und in neuerer Zeit schlug FRESSEN (1945) aus einem ähnlichen Grund den Ausdruck »Speicherzellsystem« vor. Von FERRATA (1923) stammt die Bezeichnung »Reticulo-histiozytäres System« (RH), die von ROHR (1954) auch auf Fibrozyten, Plasmazellen, Mastzellen und selbst Fettzellen ausgedehnt wurde, wogegen EHRICH (1956) mit Recht Einwände erhob.

Außer den schon genannten Zellen wurden von verschiedenen Autoren auch noch andere dem RES zugezählt, doch sind die Untersuchungen z. T. noch nicht abgeschlossen, wie bezüglich des Endothels der postkapillaren Venen im Lymphknoten (PISCHINGER 1959), oder aber die Befunde fanden eine geteilte Interpretation. Gewisse Zellformen, wie das Endothel der venösen Kapillaren in der Hypophyse und Nebenniere, die von ASCHOFF dem Kern des Systems zugerechnet wurden, von denen aber schon MAXIMOW (1927) einschränkend sagte, daß nur ein Teil dem Histiozytensystem angehöre, wurden von manchen späteren Untersuchern herausgenommen. So fand SINCKE (1928), daß die Kapillarendothelien in der Adenohypophyse zwar Trypanblau speichern, jedoch keine Metallhydrosole und FRESSEN (1945) vermißte nicht nur in der Hypophyse, sondern auch in der Nebenniere und im Thymus die von früheren Autoren (KİYONO 1914, TSCHASSOWNIKOFF 1926) beschriebene Fähigkeit zur Farbstoffaufnahme. Nicht gleich beantwortet wurde auch, ob das Gefäßendothel allgemein unter »besonderen Bedingungen«, zu denen auch ein hohes Farbstoffangebot gehört, speichern kann (BENNINGHOFF 1930, TÖRÖ 1942), oder nicht (FRESSEN 1945). Die sog.

Alveolarphagozyten, ursprünglich vom Epithel abgeleitet, wurden von LANG (1926) u. a. als Histiozyten der Septen bezeichnet. Von LUBARSCH (1921) wurden die Reticulumzellen des Thymus, die Zwischenzellen des Hodens, die Thecazellen und die Horteagaglia dem RES angegliedert, wogegen MAXIMOW (1927) Einwände erhob, die wir heute vielleicht nicht mehr als zeitgemäß empfinden.

Die Ablehnung durch MAXIMOW basierte auf dem Grundsatz, daß Thymuszellen und Mikroglia nicht vom mittleren Keimblatt abstammen und mithin nicht wie die Histiozyten echte Bindegewebszellen wären. Heute wissen wir, daß sich Mesenchym nicht nur aus dem mittleren Keimblatt, sondern auch noch zur Zeit der Organogenese aus dem Ekto- und Entoderm entwickeln kann: Man denke nur an das Kopfmesoderm und die Bildung von Bindegewebe und Knorpel aus den Kopfganglienleisten (HÖRSTADIUS 1950, POLITZER 1955). Dieses »ekto- und entodermogene« Mesenchym unterscheidet sich aber in keiner Weise bezüglich seiner Potenzen von dem, das sich aus dem mittleren Keimblatt herleitet. Damit wird aber dem Einwand MAXIMOWS das Gewicht genommen: Die genetische Abkunft ist keine *conditio sine qua non* für die spätere Leistung und diese muß auch ihrerseits nicht zum Anlaß genommen werden, um ein genetisches Postulat abzuleiten. Das sei jetzt lediglich eine prinzipielle Feststellung, die auf das für und wider im Streit über die Abstammung der beiden Zellarten nur von dieser Warte aus Bezug nehmen will. Physiologisch zeigen die Reticulumzellen des Thymus und die Mikroglia Eigenschaften, wie sie den unbestrittenen Gliedern des RES in hervorragendem Maße eigen sind.

Anders zu beurteilen wäre die Aufnahme- bzw. Speicherfähigkeit von Farbstoffen u. a. seitens der Zwischenzellen des Hodens oder der Thecazellen der Ovarialfollikel. Hier haben wir es mit zweifellos echten Bindegewebszellen zu tun, die Lipide speichern und — wie heute von vielen Forschern angenommen wird — Hormonproduzenten sind. Wenn diese Zellformen auch Farbstoffe wie Makrophagen annehmen können, so ist das eher eine zusätzliche Eigenschaft, die ihnen aus uns nicht näher bekannten Gründen zukommt. STIEVE (1930) leitet die Hodenzwischenzellen von Histiozyten ab; es wäre denkbar, daß dies einer der Gründe für die Speicherfähigkeit ist. Physiologisch beteiligen sich aber beide Zellarten nicht in der vom RES bekannten Weise am Stoffwechsel und der Abwehr.

Ist die Erscheinung der Phagozytose und der experimentellen Farbstoffspeicherung ein Privileg der Phagozyten? Wir wissen zur Genüge, daß bei Speicherungsversuchen nicht nur in den Zellen des RES Körnchen vorkommen, sondern manche Zelltypen, wie die schon erwähnten Theca- und Zwischenzellen — ein anderes Beispiel wäre das Tubulusepithel der Niere — verhältnismäßig leicht, andere Zellen wieder schwerer und erst bei einem entsprechend hohen Angebot Stoffe aufnehmen (Versuche der v. MÖLLENDORFFschen Schule 1918—1926). Praktisch läßt sich jedoch unter geeigneten Bedingungen in allen Körperzellen das Aufscheinen zumindest einzelner angebotener Partikel erzielen, was auch in der Gewebezucht beobachtet wurde (MUDD et al. 1934). Die Phagozytose ist daher zwar eine hervorragende Eigenschaft der Phagozyten, streng genommen aber eine Fähigkeit des Individuums-Zelle schlechthin, die unter geeigneten Bedingungen offenbar werden kann. Ich will hier keineswegs auf die Problematik der Farbstoffversuche und ihrer sicher nicht zu Recht bestehenden völligen Gleichbewertung mit dem Phäno-

men der Phagozytose (EHRICH 1956) eingehen, sondern im folgenden lediglich einige Fragen aufwerfen.

Nachdem erkannt wurde (GOLDMANN), daß mit steigendem Farbstoffangebot die Vielfalt der speichernden Zellen zunimmt, wurde von den Autoren diesem Umstand Rechnung getragen und das Ergebnis einer starken Farbstoffspeicherung kritisch bewertet. Die ausgeübte Bewertung hat jedoch einen Schönheitsfehler: es wurde nicht festgestellt, und wird sich auch in praxi nicht nachweisen lassen, wo die Grenzen des sozusagen »physiologischen Angebots« liegen, so daß es der subjektiven Beurteilung überlassen bleibt, was man darunter verstehen will. Was sind aber die Ursachen, daß bei einem »Überangebot« an Farbstoff auch andere Elemente als die des RES speicherfähig werden? Ist es lediglich ein Konzentrationseffekt, und haben sie einen verschiedenen hohen Schwellenwert für die Aufnahme, oder aber werden sie jetzt damit befaßt, weil die in erster Linie speicherfähigen Zellen bis zur Übersättigung beladen sind, wie man per analogiam aus den Blockadeversuchen des RES (LEPEHNE 1918, BIELING u. ISAAC 1921, s. CAMERON 1952) geneigt ist, anzunehmen? Hierzu kommt noch, daß selbst bei massiven Dosen durchaus nicht alle Zellen des RES gleich gut speichern, wie längst bekannt ist (MAXIMOW), sondern manche nur spärlich oder gar nicht, was von EHRICH (1956) auf eine mangelnde Differenzierung in Richtung phagozytosefähige Zelle zurückgeführt wird (»undifferenzierte Mesenchymzelle«).

Die Ergebnisse der Speicherungsversuche gewinnen sofort neues Interesse, wenn man sich das Resultat immunhistologischer Untersuchungen über die Ablagerung artfremder Substanzen vergegenwärtigt. COONS et al. (1942, 1955), MAYERSBACH u. PEARSE (1956), MAYERSBACH (1956, 1957) u. a. konnten nachweisen, daß z. B. intravenös injizierte lösliche Pneumococcenpolysaccharide ebenso wie verschiedene Eiweißkörper mit hohem Molekulargewicht nicht nur in den Zellen des RES, sondern auch im gewöhnlichen Gefäßendothel, in Fibroblasten, im Hauptstückepithel der Niere, in der Leber- sowie im Nebennierenepithel und noch an anderen Orten abgelagert werden — also ein recht ähnliches Verhalten wie bei den Farbstoffversuchen — diesmal aber von biologisch wichtigen, weil antigen wirkenden Substanzen. Im gleichen Zusammenhang sei noch auf eine andere Erscheinung hingewiesen: Wie wir wissen, gibt es nicht nur Hemmstoffe des RES, zu denen nach TÖRÖ und AROS (1951) auch das antireticuläre, zytotoxische Serum gehören, sondern auch Erregerstoffe. Einer von letzteren ist das für die Entzündung bedeutsame Histamin (JANCSÓ 1931), das nach LOOS (1931) in einer Konzentration von 1:40.000 bei pH 7,6 deutlich die Phagozytose von fein verteilter Holzkohle fördert. TÖRÖ (1942) hat nun gezeigt, daß das Endothel der Kapillaren und kleiner Venen unter experimenteller Histaminwirkung stehender Gefäßbezirke Tusche zu speichern vermag und via Basalmembran an die Histiozyten weitergibt. FRESEN (1945) konnte dies nicht beobachten, doch mögen die Unterschiede im Methodischen liegen.

Ich habe die obigen Befunde, die am Rande meines eigentlichen Themas liegen, erwähnt, weil sie uns davor bewahren sollen, den Fragenkomplex der Aufnahme und Speicherung kolloidaler Stoffe und der biologischen Abwehr nur aus dem Blickwinkel des RES zu betrachten. Das RES ist zweifellos ein wichtiges Glied der Reaktionskette, die bei der biologischen Abwehr durchlaufen wird, doch haben wir heute guten Grund zur Annahme, daß die funktion-

nellen Zusammenhänge viel weiter reichen und wohl auch das ordinäre Gefäßendothel, bindegewebige Elemente etc., die wir nicht dem RES zuzählen, Teilaufgaben übernehmen. Das beste Indiz hierfür ist die Antikörperproduktion seitens der Plasmazellen (COONS et al., LEDUC et al. 1953, 1955), welche Zellart von der Mehrzahl der Autoren nicht zum eigentlichen RES gerechnet wird.

Ist das RES die einzige Makrophagenquelle oder können sich unter geeigneten Bedingungen auch noch andere Zellen in Makrophagen verwandeln? Wir nehmen heute an, daß manche Zellformen des Bindegewebes durch einen Akt der Umdifferenzierung in andere übergehen können. Wo hier die Grenzen liegen, ist schwer zu sagen. Während die MÖLLENDORFFSche Schule sehr freizügig darüber dachte und die Fibrozyten als Ausgangsform für Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten betrachtet hat und DE HAAN (1927, 1929) sogar einen unbeschränkten Übergang der obigen Zellformen ineinander annahm, hat MAXIMOW (1927) die genetischen Wechselbeziehungen stark eingeschränkt. Er betrachtete, wie in noch weit stärkerem Maße manche Forscher der Gegenwart (s. EHRICH 1956), als Ausgangsmaterial für die Entstehung neuer spezialisierter Bindegewebszellformen »undifferenzierte Mesenchymzellen«, die überall im Bindegewebe, vor allem in Gefäßnähe vorkommen sollen, was uns freilich wieder zum RES hinführt (Adventitiazellen). Die Existenz undifferenzierter Mesenchymzellen ist hypothetisch und wurde aus genetischen Überlegungen postuliert. — Gleichviel wie die Dinge liegen mögen, ob es jetzt gewöhnliche oder mit besonderen Potenzen ausgestattete Bindegewebszellen sind, die im Bedarfsfall zu Makrophagen werden, es gibt für letztere offenbar noch andere Quellen, wofür auch die Untersuchungen FEYRTERS (1957) über das Stroma der Korpusmukosa im Uterus sprechen.

War die Zusammenfassung verschiedener Zellen zum RES ursprünglich aus funktionellen Erwägungen erfolgt, so wurde man bald darauf aufmerksam, daß die zur lebhaften Farbstoffaufnahme befähigten Zellen gemeinsame morphologische Kennzeichen haben — mithin der Zellkreis mit bestimmten Aufgaben auch einem bestimmten Formenkreis angehört. So ist, wie schon länger bekannt war, das Endothel der Sinuskapillaren in Milz und Leber (»Sternzellen« v. KUPFFERS 1867) ganz anders gebaut, als das gewöhnlicher Kapillaren. Es zeigt im Prinzip den gleichen verästelten Grundtypus, der auch den Reticulumzellen im engeren Sinne eigen ist. Damit begann sich der Begriff des RES auch vom Morphologischen her in unserer Vorstellung zu verankern. Die Auswirkungen dieser Betrachtungsweise sind bereits in dem 1925 erschienenen Referat von ASCHOFF erkennbar (siehe auch SCHITTENHELM 1925), mehr noch in dem von BÖRNER-PATZELT (1925).

Nach und nach setzte sich gegen anfängliche Widerstände die Erkenntnis allgemeiner durch, daß auch die Auskleidung der Sinus in den Lymphknoten, wie schon SCHUMACHER (1897), MOLLIER (1911) u. a. wußten, nicht aus einem gewöhnlichen Endothel besteht, sondern aus zusammengedrängten und abgeplatteten Reticulumzellen, die mit jenen der Umgebung in protoplasmatischem Verband stehen. Die Sinuswand ist an manchen Stellen mit zahlreichen größeren und kleineren Lücken versehen, die einen unmittelbaren Übergang des Inhalts der Sinus in die Räume des reticulären Gerüsts gestatten, an anderen Stellen wieder liegen die auskleidenden Reticulumzellen dichter und bilden ein regelrechtes Rohr wie die Blutgefäße (ORSÓS 1926). Das Lumen der Sinus ist schließlich von einem zellig-faserigen Masch-

werk erfüllt, dem Sinusreticulum, das aus sternförmigen untereinander und mit der Sinuswand in synzytialen Verband stehenden Elementen und argyrophilen Fasern besteht, so daß, wie PASCHKIS (1926) betonte, Lymphbahnreticulum und adenoides Reticulum morphologisch und funktionell eine Einheit bilden. Hierzu kommt noch, daß auch das Endothel der Blutkapillaren in den Sekundärknötchen einen besonderen Bau aufweist und nach ZIMMERMANN (1923) und SCHULZE (1925), wie das Endothel der anschließenden postkapillaren Venen, aus sehr hohen Zellen besteht; letztere Gefäße haben nach den Rekonstruktionen von RIEDER und RICHTER (1956) eher die Form sinusartiger Räume als die gewöhnlicher Venen. Schon SCHULZE wies nach, daß auch dieses Endothel Lücken enthalten kann, die ins Interstitium führen und daß zeitweise vermittels der interstitiellen Räume eine Kommunikation zwischen Blutgefäßen und Lymphsinus herbeigeführt wird. Diese »hämolympathischen Kommunikationen«, welche dem Lückensystem zwischen Milzsinus und Pulpa wesensverwandt sind, können im Falle einer extremen Beanspruchung so weit geöffnet werden, daß es zu einem massiven Blutaustritt kommt (PISCHINGER 1959), wodurch z. B. die »Blutlymphknoten« beim Schlachtvieh verursacht werden. Schließlich zeigte BENNINGHOFF (1930), daß im Kapillarendothel der Zona reticularis der Nebenniere echte Endozyten vorkommen.

Diese Erkenntnisse führten zu einer immer präziseren Fassung der morphologischen Kriterien des RES; so hat HUECK (1937) das System in gleicher Weise durch seine Fähigkeit zur Phagozytose wie durch seine retikuläre Zellagerung charakterisiert. Aus diesem Zellnetz sondern sich die freien Formen des RES, d. s. die Histiozyten und Monozyten.

Einen vorläufigen Höhepunkt fand die Beachtung der morphologischen Kriterien in den Untersuchungen FEYRTERS (1951, 1957), PIRINGER-KUCHINKAS (1951, 1953) und PISCHINGERS (1952—1959). Native Gefrierschnitte bzw. Tupfpräparate von Bindegewebe, die nach der Technik FEYRTERS in EHRICHS saurem Hämatoxylin eingeschlossen werden, lassen das Plasma der Zellen bis in seine feinsten Ausläufer distinkt gefärbt erkennen, während die Bindegewebsfasern ungefärbt bleiben; es ist dadurch möglich, die Cytoarchitektonik ohne störende Nebenfärbung klar darzustellen.

FEYRTER untersuchte das Stroma der Darmschleimhaut und die Uterusmukosa (1957), und fand, daß das zellige Reticulum an beiden Orten aus zwei Formen besteht: Aus einer großen Zelle mit bläschenförmigem, braun gefärbtem Kern und einem deutlichen Kernkörperchen und einer kleinen Zelle mit zarten Plasmaausläufern und einem dichten dunkel gefärbten Kern, der jenem der Lymphozyten gleicht. Letztere Zelle wurde bisher als freier Lymphozyt betrachtet. Während die große Zelle als Stammform der Histiozyten bzw. in der Uterusmukosa auch der Deciduazellen anzusehen ist, entsteht aus der kleinen durch Lösung aus dem Verband der freie Lymphozyt. Diese Feststellungen FEYRTERS wurden von PIRINGER-KUCHINKA für das rote Knochenmark und die Tonsillen (1953) bestätigt und von PISCHINGER in seinen Untersuchungen auf den Lymphknoten (1951/54), die rote Pulpa der Milz (1952), die Tonsillen in Verbindung mit dem Lymphgewebe (1954) und die v. KUPFFERSchen Sternzellen der Leber (1954) ausgedehnt. Auch bei letzteren ist die speicherfähige Form die große Reticulumzelle, während die kleine, wie schon MAXIMOW auffiel, nicht speichert und die nach PISCHINGER ein Analogon zur lymphoiden Reticulumzelle der lymphatischen Organe

darstellt. Die Polarität der großen und kleinen Zelle soll prinzipiell im gesamten »weichen Bindegewebe« vorhanden sein, unter welchem Begriff FEYRTER und PISCHINGER (1959), einem Vorschlag MÖLLENDORFFS folgend, die Summe der faserarmen und zellreichen, im Stoffwechsel tätigen Bindegewebsformen zusammenfassen. Die örtlichen Unterschiede liegen vorzüglich im Mengenverhältnis der großen und kleinen Reticulumzelle zueinander, indem einmal mehr die kleine im Vordergrund steht, wie in den lymphatischen Organen, das andere Mal mehr die große, wie im Sinusreticulum der Leber.

Diese Untersuchungen der jüngsten Vergangenheit stützen die schon bestehende Auffassung; wir sollten daher auch künftig das RES nicht nur auf Grund seiner funktionellen Eigenart, als System hervorragend speicherfähiger und in der Abwehr tätiger Zellen, sondern im selben Maße auch auf Grund seiner morphologischen Qualitäten als System reticulärer Zellen definieren. Zum Kern des Systems sind nur jene Zellarten zu rechnen, die beide Bedingungen in gleicher Weise erfüllen. Diesen reticulären Zellformen wären nach wie vor die aus dem RES gelösten Funktionsformen der Gewebshistiozyten und der histiozytären Monozyten des Blutes (s. FEYRTER und KLIMA 1958) anzugliedern.

Gegen die Lehre von der Phagozytose wendete FRAENKEL seinerzeit ein, daß METSCHNIKOFF den Leukozyten »Gefühle, Gedanken und Taten« zuschreibe und SANDERSON (1891) sprach von einem »Gewissen« der Phagozyten. Diese sarkastischen Einwände wurden zu einer Zeit geäußert, in der uns noch jedes nähere Wissen über die Ursachen der Phagozytose und über etwaige Zusammenhänge mit den Vorgängen im Gesamtorganismus fehlte. So blieb vorerst nichts anderes übrig, als eben anzunehmen, daß sich die Phagozyten gewissermaßen aus eigenem Entschluß an die Partikel heranzumachen, etwa so, wie sich der Jäger an sein Wild heranpirscht. Heute kennen wir schon eine ganze Reihe von Stoffen, welche die Entwicklung von Phagozyten und den Akt der Phagozytose hemmen oder fördern, wie Hormone, Histamin, Vitamin C, oder physikalische Faktoren wie Temperatur u. a. m. (s. EHRLICH 1956). Es unterliegt daher die Phagozytose wie alle Lebensvorgänge den Steuerungseinrichtungen des Organismus, die auf zwei Wegen ausgeübt werden: humoral und nervös.

Für die humorale Steuerung scheint es nun bedeutsam, daß ein Teil des RES unmittelbar am Blutstrom liegt (Uferzellen) und ein anderer durch ein System mehr oder weniger weiter Lücken in der Wand der Strombahn in einen engeren Kontakt mit letzterer tritt (Lymphsinus).

Was die nervöse Regulation betrifft, so wissen wir durch die Untersuchungen von RIEGELE (1923), BOEKE (1935), FEYRTER (1951) u. a., siehe STÖHR jr. (1957), daß das RES, wie andere Bindegewebsformationen auch, an das vegetative Grundnetz angeschlossen ist. Experimentelle Untersuchungen von LETTERER und BOGENDÖRFER (1929, 1930), BARKA et al. (1951), BENETATO et al. (1947) legten Grund zu der Anschauung, daß eine Reizung des Sympathicus zu einer Zunahme und eine Reizung des Parasympathicus zu einer Abnahme der Speicherung führe. Nach den Versuchen von CSABA u. RAPPAY (1956) hemmen Impulse, die von den frontalen Gebieten des Cortex durch den Nucleus ventralis thalami zu den Nuclei mamillares gelangen, die Speicherung, während eine Ausschaltung dieser Hemmung bei gleichzeitiger Reizung des mamillaren Kernes eine Zunahme bewirkt. Hieraus soll nicht gefolgert werden, daß für das RES spezielle Kerngebiete existieren, sondern

nur, daß alle jene Gebiete, die auch sonst sympathische und parasympathische Wirkungen hervorrufen, das RES im gleichen Sinne beeinflussen können.

METSCHNIKOFF wurde mit den »Fixatoren« Begründer der Anschauung, daß das RES, wie später von ASCHOFF präzise formuliert wurde, nicht nur der Ort der Antigenphagozytose, sondern auch der Ort der Antikörperbildung ist, indem die Antikörper offenbar durch einen Akt intraplasmatischer Verdauung entstehen. Durch die Versuche von EHRICH u. VOIGT (1934), EHRICH et al. (1946) u. a. wurden jedoch Phänomene aufgedeckt, die mit der ASCHOFFSchen Theorie nicht vereinbar waren. So wurde nach und nach, vor allem auch dank klinischer Beobachtungen über die Zusammenhänge zwischen Plasmazellreichtum und Gammaglobulingehalt der bereits von RENN (1912), HUEBSCHMANN (1913) u. a. ins Leben gerufenen »plasmazellulären Theorie« wieder mehr Beachtung geschenkt, bis schließlich COONS u. Mitarb. (1953) der direkte Antikörpernachweis in diesen Zellen durch Antigene gelungen ist, die durch Koppelung an Fluoreszinsocyanat markiert wurden.

Welche Stellung nehmen nun nach der heute in Verbreitung begriffenen Anschauung die Phagozyten im Rahmen des Abwehrgeschehens ein? Sie sind offenbar die erste Station; es obliegt ihnen, die phagozytierten Antigene zu aktiven Antigenmolekülen zu zerkleinern und letztere je nach Bedarf zu speichern oder an die Umgebung abzugeben. Dieses »Organisatorantigen« soll wieder entwicklungsfähige Bindegewebszellen zur Differenzierung in spezifische Plasmazellen veranlassen, welche nun im Verlauf ihrer Entwicklung zur reifen Form des spezifischen Antikörper im endoplasmatischen Retikulum ihres Plasmas (BRAUNSTEINER, FELLINGER und PAKESCH 1953) erzeugen (s. EHRICH 1956).

Wie schon eingangs erwähnt, beruht die Annahme, daß die Mikrophagen nur kleine Partikel, besonders Bakterien und die Makrophagen große Partikel und keine Bakterien aufnehmen, nicht zurecht. Wie LUCKÉ et al. (1933) u. a. durch in vitro-Versuche nachgewiesen haben, sind Granulozyten und Makrophagen im allgemeinen im selben Maße phagozytosefähig, wenngleich gewisse Unterschiede bestehen, die aber offenbar die Qualität und nicht die Größe der Partikel betreffen. Ob dies vorwiegend auf physikochemische Faktoren oder eine bestimmte Fermentbestückung (siehe BARNES 1940, ALBRITTON 1951, TULLIS 1953) zurückgeht, muß dahingestellt bleiben. Für den Rahmen meines Themas ist auch nur von Belang, daß die ursprünglich von METSCHNIKOFF gewählte Einteilung auf Grund der Zellgröße fürs erste zwar naiv anmuten mag, allein den unschätzbaren Vorteil hat, auch heute noch richtig zu sein. Wenn man überhaupt dieses Einteilungsprinzip aufrechterhalten will, so sind unter »Mikrophagen« die Granulozyten zu verstehen, die von den »Makrophagen«, den Abkömmlingen des RES in der Regel bedeutend an Größe übertroffen werden.

LITERATUR

- ALBRITTON, E. C. (1951) A. F. Technical Report 6039, Dayton (1951).
ASCHOFF, L. (1913) *Verh. dtsch. pathol. Ges.*, **16**, 107.
ASCHOFF, L. (1924) *Erg. inn. Med.*, **26**, 1.
ASCHOFF, L. (1925) Morphologie des reticuloendothelialen Systems. Handbuch der Krankheiten des Blutes. Springer, Berlin.
BAILLIE, R. N. (1941) *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **47**, 409.

- BARGMANN, W. (1956) Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. G. Thieme. Stuttgart.
- BARKA, T., AROS, B., TÖRÖ, I. (1951) *Acta physiol. Hung.*, **2**, 121.
- BARNES, J. M. (1940) *Brit. J. Exper. Pathol.* **21**, 264 (1940).
- BENETATO, OPRISIN, BACIN: zit. nach CSABA (1957).
- BENNHOLD: zit. nach FRESSEN (1945).
- BENNINGHOFF, A. (1930) Blutgefäße und Herz. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. **VI/1**; Springer, Berlin.
- BIELING, R., ISAAC, S. (1921) *Zeitschr. exp. Med.*, **25**, 1.
- BILLROTH, TH. (1857) *Arch. f. Anat.*, **88**.
- BOEKE, J. (1935) *Z. Zellforsch.*, **33**, 594.
- BÖRNER-PATZELT, D. (1925) Das Reticuloendothel. Thieme, Leipzig.
- BRAUNSTEINER, H., FELLINGER, K., PAKESCH, F. (1953) *Klin. Wschr.*, **357**.
- CAMERON, G. R. (1952) Pathology of the Cell. London, Oliver & Boyd.
- COHNHEIM, J. (1867) *Virchows Arch.* **40**, 1.
- COONS, A. H. (1952) *Soc. exper. Biol.*, **6**, 166.
- COONS, A. H. (1955) *Ann. New York Acad. Sci.*, **59**, 651.
- COONS, A. H., CREECH, H. J., JONES, R. N., BERLINGER, E. (1942) *J. Immunol.*, **45**, 159.
- COONS, A. H., KAPLAN, M. H., (1950) *J. Exper. Med.*, **91**, 1.
- COONS, A. H., LEDUC, E. H., KAPLAN, M. H., (1951) *J. Exper. Med.*, **93**, 173.
- CSABA, GY., RAPPAY, GY. (1957) *Acta biol. Hung.*, **7**, 411.
- ECKER, F. (1847) *Z. rat. Med.*, **5**.
- ECKER, F. (1848) *Z. rat. Med.*, **6**.
- EHRRICH, W. (1956) Die Entzündung. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, **VII/1**. Springer, Berlin
- EHRRICH, W., VOIGT, W. (1934) *Beitr. pathol. Anat.*, **93**, 348.
- EHRRICH, W., HARRIS, T., MERTENS, E. (1946) *J. Exper. Med.*, **83**, 373.
- FERRATA, A., MICHELS, N. (1923) *C. r. Soc. Biol.* **89**, 437.
- FEYRTER, F. (1951) Über die Pathologie der vegetativen nervösen Peripherie und ihrer Regulationsstätten. Wien.
- FEYRTER, F. (1957) *Arch. Gynäk.*, **190**, 47.
- FEYRTER, F., KLIMA, R. (1958) *Virchows Arch.*, **331**, 456.
- FRAENKEL: zit. nach Ehrlich (1956).
- FRESSEN, O. (1945) Zur normalen und pathologischen Histologie des reticuloendothelialen Systems. Düsseldorf.
- GICKLHORN, O. (1931) *Erg. Phys.*, **31**.
- GOLDMANN, E. (1909) *Bruns Beitr. klin. Chir.*, **64**, 192.
- GOLDMANN, E. (1911) *Bruns Beitr. klin. Chir.*, **72**, 1.
- GOLDMANN, E. (1912) *Bruns Beitr. klin. Chir.*, **78**, 1.
- GOLDMANN, E. (1913) *Verh. dtsh. Kongreß inn. Med. Wiesbaden*, 1913.
- DE HAAN, J. (1927) *Arch. exp. Zellforsch.*, **3**, 219.
- DE HAAN, J. (1928) *Arch. exp. Zellforsch.*, **7**, 298.
- HERZOG, F. (1925) *Virchows Arch.*, **256**, 1.
- HÖRSTADIUS, S. (1950) The neural crest. Oxford, University Press.
- HUEBSCHMANN, P. (1913) *Verh. dtsh. path. Ges.*, **16**, 110.
- HUECK, W. (1937) Morphologische Pathologie. Thieme, Leipzig.
- JANCSÓ, M. (1931) *Klin. Wschr.*, **10**, 537.
- KAPLAN, M., COONS, A. H., DEANE, H. W. (1950) *J. Exper. Med.*, **91**, 15.
- KIYONO, K. (1914) Die vitale Karminspeicherung. Fischer, Jena.
- KÖLLIKER, A. (1847) *Mitt. naturforsch. Ges. Zürich*, **1**, 120.
- V. KUPFFER, C. (1876) *Arch. mikrosk. Anat.*, **12**, 353.
- LANG, F. (1926) *Arch. exper. Zellforsch.*, **2**, 93.
- LEPEHNE, G. (1918) *Beitr. path. Anat.*, **64**, 55.
- LEDUC, E., COONS, A. H., CONNOLY, J. M. (1953) *Anat. Rec.*, **117**, 580.
- LEDUC, E., COONS, A. H., CONNOLY, J. M. (1953) *J. Exper. Med.*, **102**, 61.
- LETTERER, E., BOGENDÖRFER, N. (1929) *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, **145**, 131.
- LETTERER, E., BOGENDÖRFER, N. (1930) *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, **157**, 251.
- LOOS, H. O. (1931) *Arch. Dermat.*, **164**, 199.
- LUBARSH, O. (1921) *Verh. dtsh. path. Ges.*, **18**, 63.
- LUCKÉ, B., STRUMIA, M., McCUTCHEON, M., MUDD, E. B. (1933) *J. Immun.*, **24**, 455.
- MARCHAND, F. (1924) Die örtlichen reaktiven Vorgänge. In: *Krehl—Marchand Handbuch der allgemeinen Pathologie*, **IV/1**, Pries, Leipzig.
- MARCHAND, F. (1902) *Verh. dtsh. path. Ges.*, **4**, 124.

- MARCHAND, F. (1913) *Verh. dtsch. path. Ges.*, **16**, 5.
- MAXIMOW, A. (1906) *Arch. mikrosk. Anat.*, **67**, 680.
- MAXIMOW, A. (1927) Bindegewebe und blutbildende Gewebe. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, **II/1**. Springer, Berlin.
- MAYERSBACH, H., PEARSE, A. G. (1956) *Brit. J. Path.*, **37**, 81.
- MAYERSBACH, H. (1957) *Z. Zellforsch.*, **45**, 483.
- METSCHNIKOFF, E. (1884) *Virchows Arch.*, **96**, 177.
- METSCHNIKOFF, E. (1884) *Virchows Arch.*, **97**, 502.
- METSCHNIKOFF, E. (1887) *Virchows Arch.*, **107**, 209.
- METSCHNIKOFF, E. (1892) *Virchows Arch.*, **113**, 63.
- METSCHNIKOFF, E. (1884) *Arch. Zool. Inst. Wien*, **5**, 141.
- METSCHNIKOFF, E. (1892) *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*. Masson, Paris.
- METSCHNIKOFF, E. (1905) *Immunity in infective diseases*. Cambridge, University Press.
- V. MÖLLENDORFF, W. (1918) *Arch. mikrosk. Anat.*, **90**, 463.
- V. MÖLLENDORFF, W. (1920) *Erg. Physiol.*, **18**, 141.
- V. MÖLLENDORFF, W. (1924) *Erg. Anat. Entwsgsch.*, **25**, 1.
- V. MÖLLENDORFF, W. (1926) *Münch. Med. Wschr.*, **73**, 3.
- MOLLIER, S. (1911) *Arch. mikrosk. Anat.*, **76**, 608.
- MUDD, S. M., McCUTCHEON, M., LUCKÉ, B. (1934) *Physiol. Rev.*, **14**, 210.
- ORSÓS, F. (1926) *Beitr. path. Anat.*, **75**, 15.
- PASCHKIS, K. (1926) *Zbl. Path.*, **37**, 99.
- PISCHINGER, A. (1951) *Zbl. Path.*, **87**, 372.
- PISCHINGER, A. (1954) *Z. Zellforsch.*, **40**, 101.
- PISCHINGER, A. (1954) *Z. Zellforsch.*, **40**, 605.
- PISCHINGER, A. (1955) *Wien. klin. Wschr.*, **67**, 554.
- PISCHINGER, A. (1959) *Wien. klin. Wschr.*, **71**, 73.
- POLITZER, G. (1955) *Arch. Entwicklungsmech.*, **147**, 547.
- RANVIER, L. (1890) *C. r. Soc. Biol.*, **110**, 165.
- V. RECKLINGHAUSEN, F. (1863) *Virchows Arch.*, **28**, 157.
- RENAUT, J. (1907) *Arch. d'Anat. microscop.*, **9**, 495.
- RENN, P. (1912) *Beitr. path. Anat.*, **53**, 1.
- RIBBERT, H. (1904) *Z. allg. Phys.*, **4**, 201.
- RIEDER, W., RICHTER, O. (1956) *Tag. österr. Oto-Laryng. Ges. Wien*.
- RIEGELE, L. (1923) *Z. Zellforsch.*, **15**, 311.
- ROHR, K. (1954) *Ver. dtsch. path. Ges.*, **37**, 127.
- RÖSSLE, R. (1923) *Ver. dtsch. path. Ges.*, **19**, 18.
- SANDERSON, J. B. (1891) *Brit. Med. J.*, **2**, 1085.
- SCHITTENHELM, A. (1925) Normale und pathologische Physiologie des reticuloendothelialen Systems. In: Handbuch der Krankheiten des Blutes. **II**.
- SCHULZE, W. (1925) *Z. Anat.*, **76**, 421.
- SCHUMACHER, S. (1897) *Arch. mikrosk. Anat.*, **48**, 145.
- SINCKE, G. (1928) *Z. exper. Med.*, **63**, 223.
- STIEVE, H. (1930) Männliche Genitalorgane. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. **II/4**. Springer, Berlin.
- STÖHR, JR. PH. (1957) Mikroskopische Anatomie des vegetativen Nervensystems. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, **IV/1**. Springer, Berlin.
- TÖRÖ, I. (1942) *Z. mikrosk. Anat. Forsch.*, **52**, 552.
- TÖRÖ, I., AROS, B. (1951) *Acta morphol. Hung.*, **1**, 361.
- TSCHASCHIN, S. (1913) *Fol. Haemat. Arch.*, **17**, 317.
- TSCHASSOWNIKOW, N. (1926) *Arch. exper. Zellforsch.*, **3**, 250.
- TULLIS, J. L. (1953) *Blood cells and plasma proteins*. New York, Acad. Press.
- ZIMMERMANN, K. A. (1923) *Z. Anat.*, **68**, 29.

DER MONOZYT DES BLUTES

A. PISCHINGER

HISTOLOGISCH-EMBRYOLOGISCHES INSTITUT, UNIVERSITÄT, WIEN

Mit der Besprechung der Monozyten betritt man ein recht schwieriges und umstrittenes Gebiet. Nicht allein die Definition und die Abgrenzung des Begriffes, sondern auch die Aufklärung der Herkunft stößt auf Schwierigkeiten und auf widersprechende Meinungen in der Literatur. Die Diskussionen gehen auch heute noch weiter.

Der Begriff leitet sich von den »großen mononukleären Leukozyten« her, die EHRLICH (1891) im Blut von den übrigen Leukozyten abgrenzt. Diese sollten sich vermittels der spärlich granulierten sogenannten Übergangsformen zu den neutrophilen Leukozyten differenzieren können. Seit jedoch PAPPENHEIM diese Granula nicht als neutro- sondern als azurophil erkannte, faßt man die »großen mononukleären und die Übergangsformen« zu einer einzigen Gruppe zusammen und spricht mit PAPPENHEIM und FERRATA (1910) von »Monozyten«.

Im klassischen Präparat vom normalen Blut des Menschen lassen sich die Monozyten nicht schwer erkennen: es handelt sich um die größte Zelle mit einem Durchmesser bis zu $20\ \mu$ im Ausstrich. Der große Zelleib färbt sich (nach GIEMSA) charakteristisch rauch-, schiefer- bzw. taubenblaugrau. Charakteristisch ist der Kern: er ist selten ganz rund, meist bohnenförmig oder gekerbt. Der Monozyt besitzt ein feinnetziges, zartes Gerüst, während die Struktur lymphozytärer Formen stets dicht und grobschollig erscheint. Kleine Nukleolen sind zwar im Phasenkontrast und Dunkelfeld, nicht aber nach Giemsa-Färbung sichtbar.

Besonderes Gewicht legt NAEGELI (1930) auf die azurophile Granulation im Plasma: auf ihre staubförmige Feinheit, das massenhafte Vorkommen in jedem Monozyten, das mit der (reinen) Giemsa-Färbung nachzuweisen sei. Nach meinen Erfahrungen ist aber die reine Giemsa-Technik nicht ausreichend genormt, um diese Granula als *conditio sine qua non* zu werten. Ich habe in Blutaustriichen sehr häufig eindeutige Monozyten ohne diese Granulation gesehen und möchte die größere Bedeutung doch den übrigen Charakteristika beimessen. Erkennt man doch — wie auch NAEGELI sagt — sogar im Phasenkontrast oder Dunkelfeld den echten Monozyten allein an seiner Gestalt.

Diese Eigentümlichkeiten verhelfen im normalen menschlichen Blut in der Regel zu einer klaren Erkennung der Monozyten. Allerdings, wenn man sehr viel mit der Differenzierung von tierischem und pathologischem Blut zu tun hat, begegnet man häufig Zellen, deren Charakterisierung erst bei einer genaueren Betrachtung gelingt, oder bei denen es zweifelhaft bleiben muß, ob ein Monozyt vorliegt. Dies ist offenbar die Ursache, weswegen auch heute noch die Akten über das Wesen des Monozyten nicht geschlossen sind. Vielleicht ist

die ursprüngliche Bezeichnung »große mononukleäre Zelle« des Blutes zu wenig streng, um den Monozyten s. str. zu bezeichnen. Es werden wahrscheinlich auch heute noch andere große einkernige Zellen, wie große lymphoide Reizformen usw. unberechtigt als Monozyten angesehen. Diese Vermutung scheint folgende Bemerkung MAXIMOWS (1927) zu bestätigen: »Beim Meer-schweinchen enthält bekanntlich ein Teil der Monozyten neben dem Kern . . . den sogenannten KURLOFF-Körper.« Ich konnte mich an zahllosen Beispielen überzeugen, daß dieser Körper, wenn ausgeprägt, stets in Zellen liegt, die zwar groß sind, deren Kern jedoch die für den Lymphozyten bezeichnende grobschollige Struktur hat, die also nicht typische Monozyten sein können.

Soviel über die Morphologie und den Begriff des Monozyten. Die nächste Frage betrifft sein *Wesen* und seine *Genese*.

Insgesamt versuchte man folgende Möglichkeiten der Monozytenherkunft nachzuweisen: aus Lymphozyten, Milzpulpazellen, Endothelien, Histiozyten, Myeloblasten, Adventitiazellen und direkt von indifferenten Retikulumzellen.

Man teilt die Autoren in 4 Gruppen:

1. Die Unitarier vertreten die Ansicht, daß die Stammzelle für den Monozyten wie für alle Leukozyten eine einheitliche mononukleäre Zelle ist (lymphozytoide Stammzelle — WEIDENREICH u. a., Hämozytoblast — MAXIMOW (1927) u. a., Hämo-histioblast — FERRATA).

2. Im Gegensatz dazu steht die dualistische Lehre, die Granulo- und Monozyten aus einer myeloischen, die Lymphozyten aus einer lymphatischen Stammzelle entstehen läßt. Sie ist von NAEGELI ausführlich begründet. Es ist verständlich, daß man ursprünglich, da es sich doch um eine Zelle des Blutes, jedoch nicht um eine lymphozytäre Form handelt, den Ursprung des Monozyten im myeloischen System sucht und ihn da von einer besonderen Vorstufe, dem Monoblasten, bzw. direkt vom Myeloblasten ableitet (NAEGELI 1930). Diese Meinung hat auch heute noch, besonders unter Klinikern ihre Anhänger (FLEISCHHACKER, 1948; v. JAGIC und KLIMA, 1934; HITTMAIR, 1952 a und b; ROHR, 1940; FEYRTER und KLIMA, 1958).

3. Diesen beiden Auffassungen steht die trialistische These gegenüber. Nachdem schon MALLORY (1898) eine Monozytose (bei einem Fall von Typhus) aus den Wandzellen der Leberkapillaren ableitete, betrachtet SCHILLING (1912) die Monozyten als selbständiges Zellsystem des Blutes mit histiogener Herkunft. Die Lehre SCHILLINGS erhielt durch die Forschungen über das RES und die Vitalspeicherung eine besondere Stütze.

4. Zwischen den drei Meinungen versucht HOFF (1954) zu vermitteln, indem er unter den Vorstufen der weißen Blutzellen mononukleäre Stammformen als unmittelbares Derivat der Mesenchymzelle annimmt. Diese Stammform erleidet in den entsprechenden Bildungsstätten einerseits eine myeloische, andererseits eine lymphatische Differenzierung. Zwischen diese beiden Reihen stellt HOFF eine Stammform, die unmittelbar zum echten Monozyten des Blutes führt. Je nach der herrschenden Tendenz bei der Blutbildung: myeloisch oder lymphatisch sollen sich entweder oxydasepositive oder oxydasenegative Monozyten ausbilden.

Für die *myeloische Natur der Monozyten*, also für die dualistische Lehre führt NAEGELI folgende heute noch geltende Punkte an:

1. Die außerordentliche Ähnlichkeit des Kernbaues junger Monozyten mit Myeloblasten. Daher die häufige Verwechslung von Myeloblasten mit Monozyten.

2. Die charakteristische Reifung des Kerns in seiner Basi-Oxychromatinstruktur wie bei den anderen myeloischen Zellen, die sich allerdings nur im Ausstrichpräparat zeigen läßt.

3. Die mit dem Alter eintretende Segmentierung der Monozytenkerne analog wie bei Neutrophilen, die nur bei myeloischen Zellen vorkommen soll. Diese letzte Ansicht NAEGELIS erscheint jedoch nach heutigen Erfahrungen der Histologie nicht berechtigt.

4. Eine sehr reichliche und diffuse Azur-Granulation im Zytoplasma entsprechend anderen myeloischen Granulationen. Nichts derartiges sei an Leukozyten, Endothelien, Histozyten je gezeigt worden.

5. Die positive Oxydasereaktion und Lipoidfärbung.

6. Es kommen Monozyten tatsächlich auch im Knochenmark vor, wenngleich in *geringerer Zahl als im Blut*. Auch glaubt man Monoblasten zu finden, die allerdings schwer erkennbar seien.

Für die *trialistische Auffassung* betont SCHILLING in seiner Beweisführung (1949) u. a., daß nach der Erforschung der Blutstammorgane »in der Tat, entgegen der bestimmten Meinung NAEGELIS, im Knochenmark keine Vorstufen des Monozyten normal zu entdecken sind, wenn auch bei schweren Veränderungen, z. B. Leukämien, Retikulosen usw. genug pathologische Formen vorkommen, die selbst der Geübte mit Monozyten verwechseln kann. Im normalen Mark zeigt gerade die *starke* Oxydasereaktion aller größeren promyelozytären Vorformen, daß sie keine Monozyten sind.« Als weitere Beweise führt SCHILLING an: Die selbständigen Monozytosen der Protozoenkrankheiten (1910—1914), eine eigene Monozytenleukämie ohne leukämische Umwandlung von Knochenmark und Lymphsystem (1913), besonders aber die Entdeckung »gewaltiger Monomakro-Phagozytosen« bei der Endokarditis ulcerosa in gewissen Fällen bei gleichzeitiger starker RetikULOse der Milz und Leber mit allen Übergängen zwischen retikulären endothelialen Zellen bis zu echten Blutmonozyten mit gemeinsamer Speicherfunktion (1919)«. Doch gerade die letztgenannte Entdeckung SCHILLINGS bei der Endokarditis wurde zum Anlaß genommen, die Richtigkeit der trialistischen Hypothese in Frage zu stellen. Man sieht die kritischen Zellen als in das Blut eingewanderte *histiozytäre* Formen an, die von den normalerweise im Blut vorhandenen Monozyten auseinander zu halten seien. Für die Vertreter des Dualismus (NAEGELI) reichen die erbrachten Argumente, das sind: Vorkommen jungkerniger Histozyten mit bläschenförmigem Kern, eine parallele vitale Speicherung und Phagozytose, ferner eine Vermehrung der Monozyten im Blut bei Speicherung nicht aus, um die Identität beider Elemente zu beweisen. Dazu ist nach NAEGELI die Erfüllung der vorhin genannten Voraussetzungen in gleicher Weise wie für den Histozyten des Gewebes unerläßlich. Doch dürfte ein direkter Nachweis allein schon wegen der andersartigen Technik — bei Gewebs-gegenüber einer Blutuntersuchung — schwerlich erbracht werden können, daher scheint die Frage zur Zeit mit rein morphologischen Mitteln nicht geklärt werden zu können. Es stehen sich die beiden Ansichten nach wie vor schroff gegenüber: einerseits, daß die Monozyten als Produkte des RES direkt aus den Retikulumzellen entstehen und den Histozyten gleichzustellen seien; andererseits, daß sich der Monozyt im Gegensatz zum Histozyten nur im Knochenmark und zwar aus einer myeloischen Vorform differenziert.

Es bleibt für jetzt nur die Möglichkeit nachzuforschen, ob es nicht noch andere, wenn auch indirekte Hinweise gibt, die eine Entscheidung in den

schwebenden Fragen wenigstens anbahnen könnten. Ich glaube, hierfür sind drei Umstände in Betracht zu ziehen:

1. Die differente Verteilung der Monozyten in verschiedenen Gefäßbereichen.

2. Der Monozytenanstieg nach Injektion monozytogen wirkender Seren und Serumextrakten.

3. Die Ergebnisse bei Züchtung von Blutzellen in der Kultur.

Zum 1. Punkt muß ich auf eine Arbeit von ASCHOFF und KİYONO (1913) zurückgreifen, die zwar immer wieder diskutiert, doch m. E. in ihren Angaben über die Verteilung der karminspeichernden großen Zellen des Blutes nicht ausreichend gewertet wird. Das venöse System ist an diesen Zellen auffallend reich, das arterielle auffallend arm; ferner ist das venöse Quellblut aus Milz, Knochenmark und Leber besonders reich; die Pfortader wiederum enthält viel mehr als die Vena cava inferior oberhalb des Zusammenflusses der Vena ilica. Besonders überraschend war der Vergleich zwischen den Arterien und den Ästen der Vena mesenterica, indem erstere fast gar keine, letztere sehr reichlich karminspeichernde Zellen enthalten. — Es fragt sich, wie diese erhöhten Zahlen im Venenblut zustande kommen. Eine Möglichkeit wäre, daß Monozyten aus dem Interstitium durch die Kapillarwand in das Blut wandern. Ich finde aber für diese Ansicht nicht genügend Anhaltspunkte. Denn es ist mir nicht bekannt, daß man bei Lebendbeobachtung eine Einwanderung aus dem Interstitium in die Blutbahn feststellen kann. Wenn sich hingegen im Schnitt Zellen in der Kapillarwand befinden, läßt sich doch nie sagen, ob sie ein- oder auszuwandern im Begriffe waren; sie werden übrigens *stets* als auswandernde Zellen demonstriert. Man kann daher mit ASCHOFF und KİYONO nur schließen, daß die starke Monozytenzunahme in den Venen durch Zufuhr aus dem Knochenmark, aber auch aus der Milz und aus der Leber verursacht wird. Weiters müssen nach dem besonderen Anstieg in der Vena mesenterica speichernde Zellen auch aus der Darmwandung kommen. Wo ihre Bildung erfolgt, ist noch ungeklärt. Wir müssen an das lymphoretikuläre Gewebe der Schleimhaut denken, stehen jedoch dabei vor der Schwierigkeit, daß Lymphsinus mit Uferzellen und Sinusreticulum, aus denen sie sich differenzieren könnten, in den Follikeln und Plaques der Darmschleimhaut nicht vorkommen. Die Frage muß offen bleiben.

Bei diesen Erörterungen darf nun nicht übersehen werden, daß mit den interessanten Feststellungen ASCHOFFS und KİYONOS der Einwand noch nicht entkräftet ist, daß die speichernden Zellen nicht echte Monozyten, sondern eben tatsächlich unter der Belastung der Speicherung aus dem RES in das Blut abgegebene Histiozyten seien (NAEGELI).

Es wäre wichtig nachzuweisen, daß aus marklosen Bereichen des RES auch ohne die Belastung einer Vitalspeicherung Monozyten kommen. Nach den Angaben der Literatur kommen zwar im Ductus thoracicus sicher echte Monozyten vor (THORNE, 1922; KINDWALL, 1927; MURAKAMI, 1936; BLOOM, 1937; HALL und FURTH, 1938; SANDERS, FLOREY und BARNES, 1940; HULLIGER, 1956). HULLIGER findet einen Durchschnitt von 0,2 (0,0—0,8) %. Diese Tatsache läßt sich jedoch zur Klärung unserer Frage nicht verwerten, weil im Ductus thoracicus Lymphe auch aus den Extremitäten, also aus Markgebieten fließt. Anders der Zellgehalt der unmittelbar aus dem Darm kommenden Lymphgefäße. Hierüber habe ich in der Literatur zwar eine Notiz (YOFFEY und DRINKER, 1939) gefunden, die von einem überraschend hohen Monozyten-

gehalt dieser »peripheren Lymphe« spricht, doch erscheint mir die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß die Autoren aus technischen Gründen nicht genügend scharf zwischen Monozyten und großen lymphozytären Zellen differenzieren konnten. Daher sind auch diese Angaben nicht zu verwerten.

Weitere Studien, die für die Klärung des Monozytenproblems wichtig erscheinen, betreffen die Wirkung monozytogener Stoffe. SATO konnte zeigen, daß intravenöse Injektionen von Tusche beim Kaninchen eine auffällige Monozytose erzeugen. Wird das Blutserum solcher Tiere anderen appliziert, so resultiert beim Empfänger ebenfalls eine Erhöhung der Monozytenzahlen im Blut. Die monozytogene Wirkung ist humoral übertragbar. Diese Versuche lehren, daß die Monozyten des Blutes nicht nur im Knochenmark entstehen können. Denn Tusche wie das monozytogene Serum regt das RES generell an (SATO, 1939; ZEN, 1940). Bei derartigen oder ähnlich erzeugten Monozytenanstiegen konnte ich nun niemals neben »typischen Monozyten für das normale Blut« auch sogenannte Monomakrophagen oder Histiozyten aus dem RES unterscheiden. So ergibt sich der Schluß, daß die Monozytogenese generell, nicht nur im Knochenmark erfolgen kann.

Um das Wesen des Monozyten zu beurteilen, erscheint es mir unerlässlich, auch noch sein Verhalten in der Kultur zu berücksichtigen. Es wurde darüber viel gearbeitet, so daß ich mich neben eigenen Erfahrungen auf einige Autoren, vor allen auf CARREL und EBELING (1922), FISCHER (1927), BAUER (1954) und HULLIGER (1956) beziehen kann. Durch Zentrifugieren isolierte Leukozyten vom gesunden Blut wandern binnen 24 Stunden die einzelnen Typen konzentrisch geschichtet aus: außen befinden sich die Granulozyten, innen die Lymphozyten und in der Mittelschicht die Monozyten. Nach 2—5 Passagen sind alle Zellen zerfallen bis auf die großen Mononukleären, die zunächst den typischen amöboiden Gewebsmakrophagen der Kultur gleichen. Sie wandeln sich häufig in Zellen um, die man nach Aussehen und Verhalten von Fibroblasten nicht auseinanderhalten kann.

Mit den Monozyten der Lymphe hat HULLIGER, die übrigens auch Blutzellen mit gleichem Ergebnis wie CARREL untersuchte, analoge Erfahrungen gemacht. Falls die Monozyten phagozytierten, blieb die Fibroblastenumwandlung aus. Es entstanden dann Riesenzellen oder Makrophagen. Die wechselseitige Umwandlung von Monozyten und Fibroblasten der Kultur erscheint also experimentell gesichert.

Diese Tatsachen stützen m. E. unverkennbar die Ansichten SCHILLINGS bzw. HOFFS, daß eben der Monozyt eine unmittelbare Differenzierung aus der (Mesenchym-) Zelle des RES ist und daß Histiozyten im Gewebe und Monozyten im Blut wesensgleich sind. Meinen eigenen Standpunkt in der Monozytenfrage möchte ich also, wie folgt, zusammenfassen:

Das weiche Bindegewebe läßt zwei retikuläre Stammzellen unterscheiden: eine große mit bläschenförmigem hellem Kern und eine kleine mit einem Kern, der in seiner dichten, scholligen Struktur der Lymphzelle gleicht. Beide Retikulumzellen können unter gegebenen Umständen freie Zellformen entwickeln: die große den Histiozyten bzw. Makrophagen; die kleine Retikulumzelle bildet die Reihe der Lymphzellen (FEYRTER, 1935, 1957; PISCHINGER, 1959). Die große Zelle mit ihren Derivaten vermag in klassischer Weise, d. h. leicht und ergiebig zu speichern und zu phagozytieren; die kleinen mit ihren Produkten speichern nur schwer oder überhaupt nicht. Dieses Verhalten mit nur sekundären Abwandlungen finden wir nicht nur im RES, in den KUPFFERSchen

Sternzellen und allenthalben im Lymphgewebe, besonders in den Ufer- und Brückenzellen der Sinus, sondern auch im roten Knochenmark und in den anderen retikulären Geweben, z. B. der Uterusschleimhaut (FEYRTER, 1957), der Darmschleimhaut und natürlich auch der Milz, im lockeren interstiellen Bindegewebe usw.

Überall, wo nun die speicher- und phagozytosefähige Retikulumzelle vorkommt, besteht die Grundlage für die *Entstehung des Histiozyten* bzw. bei Phagozytose des Makrophagen. Und wo noch dazu die Möglichkeit gegeben ist, daß diese mononukleären Zellen in die Blutbahn kommen, erfolgt der Nachschub von Histiozyten in das Blut und somit *Monozytenbildung*.

Solche Voraussetzungen bieten nun nicht nur die Blutbildungsstätten (Knochenmark), sondern auch die Lymphsinus, die Sinusoide der Leber, die rote Pulpa der Milz und wahrscheinlich noch andere Örtlichkeiten. Hier überall müssen wir die Stätten der Monozytenbildung suchen.

Damit soll jedoch nicht gesagt sein, daß unter besonderen Belastungen und bei pathologischen Zuständen nicht noch andere mononukleäre Zellen im Blut auftreten; solche dürfen jedoch nach meiner Meinung im Rahmen des Monozytenproblems nicht abgehandelt werden: etwa gewöhnliche Gefäßendothelien, die sicher nur bei *starken* Reizwirkungen zur Phagozytose, Speicherung, Ablösung oder gar Umformung gebracht werden können (BENNINGHOFF, 1930; TÖRÖ, 1942). Auch Zellformen, die man z. B. bei echten Retikulosen im Blut antrifft, können m. E. hier nicht erörtert werden. Denn es handelt sich dabei meist um große und kleine Retikulumzellen, die noch nicht zu einer irgendwie gearteten Differenzierung gelangt sind, also vorzeitig im Blut auftreten.

Bezüglich sonstiger Unterscheidungen etwa von reticuloendothelialen und myeloischen Mononukleären verweise ich auf die Darstellung BRÜCHERS (1959), der nach den Abbildungen HITTMAIRS selbst eine solche Kategorisierung für außerordentlich schwierig durchführbar hält.

Damit komme ich zum Schluß meines Referates. Im Rahmen der gesamten Leukozyten erscheint der Monozyt als die ursprünglichste Zelle des Blutes. Es ist interessant, daß schon PAPPENHEIM und seine Mitarbeiter wie auch UNDRITZ (1950) der gleichen Ansicht sind und die Monozyten bereits bei den untersten Klassen der Wirbeltiere, bzw. sogar bei den Cephalopoden annehmen. Die Granulozyten müssen nach der Art der strengen Lokalisierung ihrer Bildungsstätten als in das Organhafte weiterdifferenzierte Elemente mit spezifischen Funktionen betrachtet werden. Der Monozyt hat als direkter Abkömmling der Retikulumzelle noch Eigenschaften wie eine Bindegewebszelle und ist so dem Wesen wie seiner Genese nach mit dem Histiozyten des Gewebes auf eine Stufe zu stellen, welcher normalerweise nicht in das Blut übertritt. Nach CARREL und EBELING, 1926, 1929; MASUGI, 1927; SEEMANN, 1936, wie EHRICH, 1934, verhalten sich beide Zelltypen unter den verschiedensten Lebensbedingungen so analog, daß ihre Gleichstellung auch nach diesen Erfahrungen berechtigt erscheint. Wenn man auch manchmal auf (morphologische) Unterschiede hinweisen kann, so besteht m. E. noch kein Anlaß, eine so scharfe Trennung in der Genese nach myeloisch, das ist vom Myeloblasten einerseits, von der Retikulumzelle des RES andererseits vorzunehmen. Solche Unterschiede müssen vielmehr als durch das Milieu oder durch augenblickliche Belastungen bzw. Funktionszustände bedingte Modifikationen eines und des gleichen

Grundtypus einer Bindegewebszelle, des Abkömmlings der großen Retikulumzelle, angesehen werden.

Die Vermehrung des Monozyten im Blut muß nach meiner Auffassung stets als Zeichen für eine erhöhte Aktivierung des RES und für eine gesteigerte Abwehr im weichen Bindegewebe überhaupt gewertet werden. Die Bedeutung dieser primitiven Blutzellen leuchtet ein. Sie ist durch die Anschauungen METSCHNIKOFFS (1892, 1909) heute geradeso wie damals hinlänglich charakterisiert, auch wenn heute noch einiges mehr über die Funktionen der farblosen Blutkörperchen bekannt geworden ist.

LITERATUR

- ASCHOFF, L. Kiyono, K. (1913) *Vol. hämatol.*, **15**, 383.
 BAUER, F. K. (1954) Methodik der Gewebezüchtung, Hirzel, Zürich.
 BENNINGHOFF, A. (1930) Blutgefäße und Herz. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. **VI/1**, Springer, Berlin.
 BLOOM, W. (1938) *Arch. Path.*, **25**, 46.
 BRÜCHER, H. (1959) Die Monozyten. In BRAUNSTEINER, H.: Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen. Rieme, Stuttgart.
 CARREL, A. (1926) *J. exp. Med.*, **44**, 285.
 CARREL, A., EBELING, A. J. (1922). *J. exp. Med.*, **36**, 365.
 CARREL, A., EBELING, A. J. (1926). *J. exp. Med.*, **44**, 261.
 EHRLICH, W. E. (1934) *Erg. allg. Path.*, **29**, 1.
 EHRLICH, P. (1891) Histologie und Klinik des Blutes. Berlin.
 FEYRTER, F. (1915) Über die Pathologie der vegetativen nervösen Peripherie. Maudrich, Wien.
 FEYRTER, F. (1957) *Gynäk. Arch.*, **190**, 47.
 FEYRTER, F.—KLIMA, R. (1958) *Virch. Arch.*, **331**, 456.
 FISCHER, A. (1927) Gewebezüchtung, München.
 FLEISCHHACKER, H. (1948) Klinische Hämatologie. Maudrich, Wien.
 FRESEN, O. (1945) Zur normalen und pathologischen Histologie des Retikuloendothelialen Systems, Retikulo-Monozytenleukämie. Habil. Schrift. Düsseldorf.
 HALL, J. W., FURTH, J. (1938) *Arch. of Path.*, **25**, 46.
 HITTMAIR, A. (1952) *Fol. haemat.*, **7**, 86.
 HITTMAIR, A. (1952) *Acta haemat.*, **7**, 86.
 HOFF, F., v. LINHARDT (1928) *Zschr. exper. Med.*, **63**, 277.
 HOFF, F. (1954) Klinische Physiologie und Pathologie. Thieme.
 HULLIGER, L. (1952) Über die unterschiedlichen Entwicklungsfähigkeiten der Zellen des Blutes und der Lymphe in vitro. Inaug. Diss. Basel.
 v. JAGIC, N., KLIMA, R. (1934) Klinik und Therapie der Blutkrankheiten. Urban, Wien.
 KINDWALL, J. A. (1927) *Bull. Johns Hopkins. Hosp.*, **40**, 39.
 KIYONO, K., SUGIYAMA, S., AMANO, S. (1938) Die Lehre von der Vitalfärbung. Kyoto.
 MALLORY, F. B. (1898) *J. exp. Med.*, **3**, 661.
 MASUGI, M. (1927) *Beitr. path. Anat.*, **76**, 396.
 MAXIMOW, A. (1927) In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, II/1, Springer, Berlin.
 METSCHNIKOFF, E. (1892) *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*. Masson, Paris.
 METSCHNIKOFF, E. (1909) L'immunité dans les maladies infectieuses. Paris (1909).
 MURAKAMI, J. (1936) *Arch. exp. Zellforsch.*, **13**, 266.
 NÄGELI, O. (1930) Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 6. Auflage, Springer, Berlin.
 PAPPENHEIM, A. (1905—1909) Atlas der menschlichen Blutzellen. Jena.
 PAPPENHEIM, A. (1910) *Fol. haemat.*, **9**, 553.
 PAPPENHEIM, A. (1913) *Fol. haemat. Arch.*, **16**, 1.
 PAPPENHEIM, A. (1917) *Fol. haemat. Arch.*, **21**, 207.
 PAPPENHEIM, A., FERRATA, A. (1910) *Fol. haemat. Arch.*, **10**, 178.
 PISCHINGER, A. (1959) *Wiener klin. Wochenschrift*, **71**.
 ROHR, K. (1940) Das menschliche Knochenmark. Thieme, Leipzig.

- SANDERS, A. G., FLOREY, H. W., BARNES, J. M. (1940) *Brit. J. Exper. Path.*, **21**, 254.
- SATO, I. (1939) *J. chos. Med. Assoc.* **29**.
- SCHILLING, V. (1909) *Fol. haematol.*, **7**, 477.
- SCHILLING, V. (1912) Blutbild, 1. Auflage.
- SCHILLING, V. (1910) *Z. klin. Med.*, **88**, 372.
- SCHILLING, V. (1938) *Med. Welt.*, **82**, 1524.
- SCHILLING, V. (1949) *Forschungen und Fortschritte*, **25**, 299. (da weitere Literatur)
- SCHILLING, V., BAUSI, H. (1923) *Zeitschr. klin. Med.*, **99**, 248.
- SCHITTENHELM, A., ERHARDT, W. (1925) *Zeitschr. ges. exp. Med.* **46**, 225.
- SCHITTENHELM, A. (1925) Normale und pathologische Physiologie des retikuloendothelialen Systems. In: SCHITTENHELM, A. Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Springer, Berlin **2**, 492.
- SEEMANN, G. (1936) *Beitr. pathol. Anat.*, **83**, 705.
- SILBERBERG, M. (1953) *Virch. Arch. path. Anat.*, **267**, 483.
- THORNE, G. W., EVANS, H. M. (1922) *Anat. Rec.*, **23**, 42.
- TÖRÖ, I. (1942) *Z. mikr. anat. Forschung*, **52**, 552.
- UNDTITZ, E. (1946) *Schweiz. med. Wschr.*, **76**, 88.
- UNDTITZ, E. (1950) *Rev. haemat.*, **5**, 644.
- UNDTITZ, E. (1952) Hämatologische Tafeln. Sandoz.
- YOFFEY, I. M., DRINKER, G. K. (1939) *Anat. Rec.*, **73**, 417.
- ZEN, TH. (1940) *J. Chos. med. Assoc.*, **30**.

DAS PROBLEM DER MONOZYTEN UND MAKROPHAGEN VOM STANDPUNKT DES BLUTGEWEBES

A. I. HADJIOLOFF

INSTITUT FÜR MORPHOLOGIE, BULGARISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, SOFIA

Bei der Betrachtung jedes einzelnen Problems im Zusammenhang mit dem Blut und der Blutbildung im menschlichen und tierischen Organismus stoßen wir immer wieder auf die Grundauffassung vom gesunden und kranken Organismus, auf die Auffassung vom Leben überhaupt. Dies bedeutet, daß die Klärung und Konkretisierung unserer erkenntnistheoretischen und methodologischen Auffassungen für die Lösung des Problems der Monozyten und Makrophagen von grundlegender Bedeutung sind.

Die mit der Zytobiologie dieser Zellen verbundenen Fragen, insbesondere in bezug auf ihre Herkunft, Evolution und Bedeutung im normalen und pathologischen Zustand, können allein nach morphologischen, physiologischen oder experimentellen Methoden nicht richtig aufgebaut, betrachtet und isoliert gelöst werden, so sehr auch die genaue Feststellung der Tatsachen hier von grundlegender Bedeutung ist. In allen Phasen unserer Forschungsarbeit ist eine richtige Methodologie, eine klare erkenntnistheoretische Betrachtungsweise notwendig.

Folglich ist es bei der Auswertung unserer Kenntnisse und Auffassungen von den Blutmonozyten und sogenannten Makrophagen (Gegenstand unseres Symposiums) m. E. nicht möglich, diese Probleme von der Auffassung vom Blut und der Blutbildung, vom sogenannten retikulo-endothelialen, retikulo-histozytären oder retothelialen System der Zellen im normalen und pathologischen Zustand, von unserer Auffassung vom Stoffwechsel, von der zellulären, solidaristischen oder humoralistischen Erklärung der normalen oder pathologischen Prozesse oder kurz gesagt, von der Biologie und Pathologie des menschlichen und tierischen Organismus zu trennen. Dies alles bedeutet, daß wir eine klare methodologische Einstellung zu all diesen Fragen haben müssen.

Aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß wir unsere Beurteilung der Tatsachen und Auffassungen in bezug auf die Biologie und Pathologie der Monozyten, der Blut- und Gewebsmakrophagen, soweit es die Zeit erlaubt, hier vom Standpunkt unserer Auffassung von der Biologie und Pathologie des Organismus, der Biologie und Pathologie des Blutgewebes und -systems, einschließlich des Stoffwechselsapparats und retikulo-endothelialen Systems der Zellen (HADJIOLOFF, 1932, 1942, 1950) entwickeln werden.

Hier sollen nur kurz einige grundlegende Zusammenhänge unserer Auffassungen dargelegt werden, ohne etwa damit sagen zu wollen, daß sie keiner Diskussion oder Weiterentwicklung, ja sogar durch uns selbst, unterstehen. Vom erkenntnistheoretischen Standpunkt ist es beim Studium der lebendigen Organismen (im allgemeinen oder als Arten) nebst deren lebendigen Ingredien-

ten (Organe, Organoide, Gewebe, Zellen), unter bestimmten Bedingungen vielleicht auch nichtzellulären lebendigen Ingredientien, z. B. der Thrombozyten im Blut, u. E. erforderlich, stets in Betracht zu ziehen, daß es sich bei diesen um organische, lebendige Objekte handelt, die ihre qualitativ verschiedenen biologischen Gesetzmäßigkeiten haben. Die nicht organischen Objekte mit den ihnen eigenen Gesetzmäßigkeiten sind aufgehoben, scheinbar verschwunden, subordiniert, gleichzeitig aber auch erhalten und in den biologischen Gesetzmäßigkeiten existent. Dies bedeutet, daß es richtig wäre, unsere Kenntnisse und Auffassungen von den Lebewesen zu einer allesumfassenden biologischen Wissenschaft — Allgemeine Biologie, Phyto- und Zoobiologie, Prostitologie, Anthropobiologie, Histobiologie und Zytobiologie (Allgemeine Zytologie) usw. zu vereinen. Unsere Kenntnisse und Auffassungen von der Morphologie, Physiologie, Physik, Chemie, Physikochemie (allgemeine und topische), Phylogenese der Organismen, Organsysteme, Gewebe und Zellen, zu denen wir durch Anwendung von Einzel- oder komplexer (experimenteller) Methoden gelangen, können nicht zu einzelnen selbständigen biologischen Wissenschaften, z. B. als Zyto- und Histomorphologie, Zyto- und Histochemie, Zyto- und Histophysiologie usw. zusammengefaßt werden. Diese sogenannten Wissenschaften haben nur als Zweiggebiete, als methodologische Forschungsrichtungen der vorerwähnten allgemeinen, methodologisch gerechtfertigten biologischen Wissenschaften zu bestehen.

Aus dem Obengesagten geht hervor, daß wir die Histologie als Histobiologie, Biologie der Gewebe auffassen, im Rahmen einer Anthro- und Zoobiologie oder einer allgemeinen Biologie und Pathologie. Die mit dem menschlichen und tierischen Organismus verbundenen Probleme betrachten wir nicht vom Standpunkt der Zelltheorie (alten oder neuen), sondern vom Standpunkt einer *Gewebs- oder Gewebs-Organoid-Theorie* über den Bau und die Verrichtungen der Organe und des Organismus. Die Probleme der normalen und pathologischen Zytologie, sowie der sogenannten Fluida corporis und sogenannten humoralen Verrichtungen betrachten wir als subordiniert, in den gewebigen Organoidbildungen bestehend. U. E. lassen sich die Schwächen und Fehler der zellulären Morphologie, Physiologie und Pathologie, sowie der abstrakten (die gewebigen und morphologischen Gegebenheiten verkennenden oder nicht hinreichend würdigenden) funktionellen und humoralen Auffassungen in der Biologie und Pathologie nur auf diese Weise überwinden. Diese, sowie zahlreiche andere Probleme vereinen wir als einen Zweig der Histobiologie unter dem Titel »Theoretische Histologie« (HADJIOLOFF, 1932, 1942, 1950 u. a.).

Eben vom Standpunkt der theoretischen Histologie und der Gewebs-Organoid-Theorie arbeiten wir seit 1932 daran, die Schwierigkeiten, denen man bei der morphologisch-physiologischen und entwicklungsgeschichtlichen Betrachtung des Organismus begegnet, zu überbrücken. Mit Hilfe der Theorie vom Gewebsorganoid sind wir bemüht, den Organismus nicht auf seine zellulären, sondern auf seine gewebigen und gewebig-organoiden Bestandteile zu zerlegen.

In der allgemein übernommenen Klassifikation der Gewebe, die bekanntlich vier Grundgewebe (Epithel-, Binde-, Muskel- und Nervengewebe) unterscheidet, ist kein passender Platz für die hämopoetischen und vasalen, für die Geschlechtszellen und sogenannten vasalen, kavitären und interstitiellen Flüssigkeiten zu finden. Es würde zu weit führen, hier auf unsere und anderer

Autoren kritische Bemerkungen über die Mängel der Klassifikation der Gewebe und Organsysteme im einzelnen näher einzugehen. Jedem ist aber bekannt, wie ungeheuer wichtig es ist, eine richtige Vorstellung davon zu haben, zu welchem Grundgewebe oder Grundgewebsart die Fibrozyten, Histiocyten, Gewebsmakrophagen, Plasmozyten, Mastozyten, Hämo-histioblasten, Hämozytoblasten und Zellen des sogenannten retikulo-endothelialen Systems, die sogenannten nicht differenzierten mesenchymalen Zellen usw. gehören. Ist dies alles Bindegewebe oder sogenanntes Gewebe des inneren Milieus nach ZAVARZIN? Ist die normale Histobiologie imstande, hier helfend einzugreifen? Ist sie eine Grundlage zur Ergründung des Organismus und seiner pathologischen Reaktionen, d. h. der Pathologie und der pathologischen Histologie? Können und müssen die Histologen, Pathologen, Hämatologen und Kliniker eine gemeinsame Sprache finden und die gleichen theoretischen und histobiologischen Anschauungen haben? Nach unserem Dafürhalten ist dies für die richtige Entwicklung und den Fortschritt der theoretischen und praktischen Medizin eine zwingende Notwendigkeit.

Ohne auf diese und zahlreiche andere biologische und pathologische Streitfragen einzugehen, glaube ich, sagen zu können, daß wir doch einen gewissen theoretischen Fortschritt erzielt haben, indem wir uns seit 1932 unentwegt bemühen, unsere Auffassung vom Blutgewebe im Lichte der theoretischen Histologie als fünftes Grundgewebe und unsere Auffassung vom Geschlechtsgewebe als sechstes Grundgewebe im Organismus der Metazoa, vornehmlich der Wirbeltiere, zu begründen. Parallel damit nahmen wir folgende allgemeinbiologische Klassifikation der Gewebe und Systeme des Organismus vor: 1. *Gruppe der Stoffwechsel- oder vegetativen Gewebe und Systeme* (Bindegewebe, Epithel und Blutgewebe, Verdauungs-, Atmungs-, Blut-, Harn- Ausscheidungs-, Integumental-, Skelett- und endokrines System der Organoide und Organe); 2. *Gruppe der Energiewechsel- und animalen Gewebe und Systeme* (Muskel- und Nervengewebe und -systeme); 3. *Gruppe der Reproduktions-, Geschlechts- oder Arterhaltungsgewebe* (männliche und weibliche Gewebe und Systeme).

Es besteht hier nicht die Möglichkeit, Argumente morphologischen, physiologischen, chronologischen (phylo- und ontogenetischen), experimentellen, pathologischen und theoretischen Charakters anzuführen (vgl. insbesondere HADJIOLOFF, 1950). Ich möchte hier nur auf den Bereich und einige Klassifikationen des Blutgewebes verweisen. Vom topographischen Gesichtspunkt unterscheiden wir das vasale und extravasale (hämo-poetische und ahämo-poetische) Blutgewebe: Blut-, Lymph-, kavitäres, interstitielles, erythrogranulopoetisches und lymphopoetisches (vornemlich agranulozytopoetisches) Gewebe. Das Blutsystem umfaßt den kardiovasalen, hämo-poetischen und Stoffwechsel- (Demixations) Apparat. Letzterer vereint in sich die Stoffwechselorganoide des ganzen Körpers. Sie bestehen aus: 1. interstitiellem oder konjunktivalem Blutgewebe (einschließlich des hämo-poetischen Gewebes beim Embryo und erwachsenen Individuum im gesunden und pathologischen Zustand; 2. Blut und Lymphkapillaren, mit dem sich in ihnen bewegenden Blutgewebe; 3. Nervenelementen; 4. lockerem Bindegewebe. Dieses mehrgewebige diffuse Organoid, das sich überall anfindet, wo besondere gewebsorganoide Differenzierungen vorliegen, bewirkt den inneren Stoffwechsel und stellt als ganzes den inneren Stoffwechsel- (Demixations-) Apparat dar, welcher seinerseits wiederum, durch Realisierung des inneren Stoffwechsels und der sogenannten inneren Regula-

tion, Koordination oder des Consensus der Organoide und Organsysteme, gleichzeitig und zusammen mit den spezifischen Organoiden und Organsystemen den Stoffwechsel des Organismus mit dem äußeren Milieu verwirklicht. Zusammen mit den im Innern des Organismus und mit dem äußeren Milieu stattfindenden neuro-muskulären Reaktionen, die bei den Metazoa (Wirbeltieren und Menschen) durch das Zentralnervensystem, einschließlich der höheren Nerventätigkeit (des ersten und zweiten Signalsystems beim Menschen) verwirklicht werden, findet die vollkommenste Interaktion zwischen Organismus und Milieu statt.

Unsere Auffassung vom vasalen, flüssigen, zirkulierenden Blut und der Lymphe (denen wir die sogenannten serösen Flüssigkeiten oder das kavitätäre Blutgewebe zurechnen können), als Gewebsunterart im Bereich des Grundblutgewebes oder Blutsystems, halten wir für originell; die Auffassung des vasalen Blutes und der Lymphe als Gewebe wird dagegen von vielen Autoren (SCHWANN, RANVIER, USKOV, 1890 u. a. m.) vertreten. RANVIER (1875—82, p. 184) schreibt z. B.: »Il peut paraître singulier, au premier abord, de voir ranger la lymphe parmi les tissus, attendu que c'est un liquide. Mais dans la définition des tissus telle que nous l'entendons, nous ne faisons pas entrer le degré plus ou moins grand de consistance; il suffit que la lymphe contienne des éléments figurés, disposés d'une certaine façon pour qu'elle constitue un tissu aussi bien qu'un muscle ou un nerf.« Das Neue, vom methodologischen Standpunkt, besteht darin, daß die Blutzellen und die flüssige interzelluläre Substanz (Plasma) als biologisches Ganzes, als flüssiges vasales Blutgewebe, aufgefaßt werden. Demnach kann man vom histologischen sowie vom organismusbologischen Gesichtspunkt die sogenannten Flüssigkeiten im Organismus (»Fluida corporis« nach den alten Autoren, »milieu intérieur« nach Cl. BERNARD) nicht isoliert und von den Geweben unabhängig betrachten. Histobiologisch gesehen, verliert die neuzeitliche humorale Theorie außerhalb der Gewebe des Organismus ihren Boden.

Der Versuch, die sogenannte interstitielle Lymphe als Unterart des Blutgewebes zu betrachten, ist neu. Diese Lymphe umfaßt das interstitielle Plasma und die Blutzellen, nämlich die Lymphozyten, Granulozyten (die blastischen Blutzellen aller Reihen im embryonalen und pathologischen Zustand), Mastozyten, Plasmazyten und Histiozyten (einschließlich der Makrophagen). Die interstitielle Lymphe (die Zellen und das Plasma) nennen wir auch konjunktivales (hämo- und ahämoblastisches) Blutgewebe, da es stets in Assoziation mit dem Bindegewebe (lockeren, retikulären und areolaren) ist. Zusammen mit den Blut- und Lymphkapillaren (und dem darin befindlichen vasalen Blut) bildet das konjunktivale Blutgewebe ein komplexes, biologisch-einheitliches, für die verschiedenen Organe mehr oder weniger spezifisches Stoffwechsel- oder Demixationsorganoid. Inwieweit die Histiozyten im normalen Zustand sowie die übrigen von manchen Autoren isolierten ähnlichen Zellen (MARCHAND, 1924; MAXIMOW, 1927; HERZOG, 1957; HEILMEYER und BEGEMANN, 1951; EHRLICH, 1956, u. a.) Blut- oder bindegewebige Zellen oder aber Übergangszellen, d. h. entwicklungsgeschichtlich noch nicht individualisierte Zellen im Sinne der entwicklungsgeschichtlichen histologischen Auffassung ZAVARZINS (1953) darstellen, läßt sich schwer beurteilen.

Zu einem klareren Standpunkt gelangt man erst, wenn man die obigen theoretischen Auffassungen vom retikulären Bindegewebe in den hämopoetischen Organen weiterentwickelt. Für uns ist dies ein Gewebe, dessen Zellen

ein zweites unspezifisches Zellelement des hämopoetischen Blutgewebes darstellen. Zusammen mit den erythroblastischen, granuloblastischen und thromboplastischen Zellen (nach WRIGHTS Theorie über die Megakaryoblasten als blastische Elemente der Thrombozyten) einerseits und den lymphoblastischen, einem Teil der monoblastischen und plasmoblastischen Elemente andererseits bildet es ein einheitliches histobiologisches Ganzes. Derartige histobiologische Einheiten existieren bekanntlich im Nervengewebe und seinen drei Zellelementen: den Neuroganglien-, Neuroglia- und Mikrogliazellen. Auf gleiche Weise fassen wir auch das Geschlechtsgewebe mit den spermatopoetischen und sertolischen Zellen der Testikel sowie das ovopoetische mit den Satelliten- (Follikular-) Zellen im Eierstock auf. Ob den hämopoetischen Geweben nicht auch die endothelialen Elemente der Kapillaren (die Retothelien nach manchen Autoren) sowie die bei der pathologischen Desintegration der Kapillaren freigeordneten Makrophagen [wie HERZOG (1957) bereit ist, es anzunehmen, und wie auch wir es in unseren Untersuchungen über die experimentelle Oleopneumonie beobachtet haben (HADJIOLOFF und MINTSCHEFF, 1957)], zuzurechnen sind, bleibt weiteren Untersuchungen und theoretischen Verallgemeinerungen vorbehalten.

Aus dem Obengesagten geht hervor, daß unser histobiologischer Standpunkt sowie unsere Auffassung vom Blutgewebe und -system den sogenannten retikulo-endothelialen (ASCHOFF, 1924; KIYONO, 1914a, 1914b, u. a.) retikulo-histiozytären, rethelialen oder rethelialhistiozytären (KAZAL u. a.), monocytytären (GRIGOROVA, 1958), makrophagozytären (METSCHNIKOFF, 1892—1910), u. a. Systemen keinen Raum lassen. Ohne im geringsten die vortrefflichen Ergebnisse und wertvollen theoretischen Verallgemeinerungen METSCHNIKOFFS, ASCHOFFS und zahlreicher anderer Histologen, Biologen, Zoologen, Pathologen und Kliniker leugnen zu wollen, sind wir der Meinung, daß alle Stoffwechsel-, morphophysiologischen, pathologischen und Abwehrfunktionen des RES zusammengefaßt und im Lichte des Stoffwechselorganoids und -apparats des Blutsystems beurteilt werden können, das seinerseits wiederum zur Gruppe der Stoffwechselsysteme unserer allgemeinbiologischen Klassifikation der Systeme des Organismus (s. oben) gehört. Folglich sind die Makrophagen des Gewebes, ungeachtet ihrer Herkunft, sowie die Histiozyten und die retikulären und endothelialen Zellen mit ausgeprägten kolloidopexischen und phagozytären Fähigkeiten in gleicher Weise Elemente des extravasalen (hämo- und ahämopoetischen) oder interstitiellen und kavitären Blutgewebes, des Stoffwechselorganoid und -apparats der Blutsysteme in unserem Sinne.

In bezug auf das sogenannte aktive Mesenchym von SIGMUND (1923), das mehr oder weniger begründet von vielen Autoren, insbesondere Pathologen und Klinikern-Hämatologen, als gegeben angenommen wird, und die sogenannte indifferente mesenchymale Zelle, die seit MARCHAND und MAXIMOW von zahlreichen Autoren (z. B. EHRLICH, 1956; HERZOG, 1957; GRIGOROVA, 1958 u. a.) ebenfalls als existent angenommen wird, wobei ihr manche eine teilweise (nur in bezug auf die Histiozyten und Makrophagen), andere eine omnipotente hämo- und desmoblastische (in bezug auf alle Blut- und Bindegewebszellen im Sinne des Hämo-histioblasten FERRATAS) Fähigkeit beimessen, nehmen wir eine kritische und abwartende Haltung ein.

Theoretisch und methodologisch kann nicht angenommen werden, daß im erwachsenen menschlichen Organismus eine omnipotente mesenchymale Zelle existiert, die sich in vier Richtungen, wie beim Embryo, differenzieren

ließe und alle Blut-, Binde-, vasothelialen Gewebe und Gewebe der glatten Muskulatur liefert. Entsprechend unserer Auffassung vom Blutgewebe nehmen wir an, daß die spezifischen Blutgewebszellen ihre eigenen blastischen (kambialen im Sinne ZAVARZINS) Elemente haben, ohne Rücksicht darauf, ob wir sie vom monophyletischen, dualistischen oder trialistischen Standpunkt, oder aber nur vom Standpunkt des Embryos und des pathologischen Zustands sehen. In letzter Zeit hat in Bulgarien NOEV (1960) die Existenz einer derartigen hämoblastischen Zelle des Blutgewebes mit größter Wahrscheinlichkeit nachgewiesen.

Auch wir nehmen für die typischen Bindegewebszellen (im normalen und pathologischen Zustand) statt der Fibrozyten Fibroblasten an. Die nicht differenzierte mesenchymale Zelle kann höchstens als eine allgemeine kambiale, blastische Bindegewebszelle aufgefaßt werden. Von diesem Gesichtspunkt erscheint die Bezeichnung mesenchymale Zelle nicht gerechtfertigt. Ob diese Zelle Vasotheblasten, Leiomyoblasten und Hämozytoblasten für die verschiedenen Reihen von Blutzellen liefern kann, bedarf des experimentellen Beweises. Unter pathologischen Bedingungen stammen die Vasotheblasten, Leiomyofibren sowie die Fibrozyten und Hämozytoblasten von entdifferenzierten Elementen, die die entsprechenden Gewebelemente im pathologischen Herd in verschiedenem Grade wiederherstellen können. Die normale blastische Zelle des Blutgewebes ist nicht mehr mesenchymal, sondern nur hämoblastisch (Erythroblast, Granuloblast oder Hämozytoblast und Hämatogonium). Ebenso ist auch die sogenannte nichtdifferenzierte Mesenchymalzelle keine sich in vier Richtungen differenzierende Zelle. Sie kann nur für die Bindegewebe eine blastische Zelle sein, d. h. ein Desmoblast oder Konjunktoblast.

Ohne in andere Streitgebiete der Histobiologie und Pathologie einzudringen, möchte ich hier nur anführen, daß wie in den übrigen Geweben (Nervengeweben usw.), so auch im Blutgewebe alle (spezifischen und unpezifischen) Zellenelemente unter bestimmten Bedingungen malignisieren können. So sehr sich die bösartig entarteten Elemente, ungeachtet des ätiologischen Faktors, dedifferenzieren lassen, so behalten sie doch ihre Besonderheiten bei. Sonst könnten wir das Astrozytoma oder Spongioblastoma vom Sarzoma, Rabdomyoma, Leiomyoma, Myelo- oder Lymphozytoma usw. nicht unterscheiden. Es liegen keine Anhaltspunkte vor und es wäre vergeblich, auf die Suche nach einem bösartigen Mesenchymom auszugehen. Noch weniger Sinn hätte es, im normalen, experimentellen oder pathologischen Zustand nach einer Dedifferenzierung der Zellelemente zu trachten, die bis zum Embryonalzustand (auf das Niveau der Keimblätter) ginge. Weder die Versuche, noch die Pathologie bieten, wenigstens soweit mir bekannt, eine Handhabe dafür.

Aus den obigen Darlegungen geht hervor, daß es nicht möglich ist, die Frage der Monozyten und Makrophagen (Blut- und Gewebsmakrophagen oder Blut- und Gewebshistiozyten) außerhalb des Bereichs der übrigen Elemente und Gewebe des vasalen und extravasalen Blutgewebes, d. h. außerhalb des Blutgewebes überhaupt zu betrachten.

Nach SCHILLING (1919, 1923) wird die Selbständigkeit der Blutmonozyten, als drittes Element, von den meisten Autoren nicht mehr bestritten. Man spricht, wie von einer erythrozytären, granulozytären und lymphozytären, so auch von einer monozytären Reihe. Die Kliniker-Hämatologen, z. B. SCHILLING, HEILMEYER und BEGEMANN (1951), MOESCHLIN (1947), FLEISCH-HACKER (1950), BESSIS (1954) u. a. betrachten praktisch die Biologie und

Pathologie der Blutzellenreihen zusammen mit den blastischen Elementen. Läßt man die Frage von der hämatoblastischen Urzelle fortfallen, so ergibt sich, daß die Kliniker empirisch das Blutgewebe in Wahrheit als ein selbständiges Gewebe betrachten. Dies ist so, weil die Angaben der pathologischen und klinischen Praxis sich fast völlig mit unserer Auffassung von der Selbständigkeit der Biologie und Pathologie der Blutzellenreihen decken. Die Hämatologen-Kliniker, die sich mehr oder weniger mit dem retikulo-endothelialen System befassen, kommen natürlich nicht auf den Gedanken, das Blutgewebe als Grundgewebesystem mit den übrigen vier (nach uns fünf) Grundgeweben der klassischen Histologie, histobiologisch zu differenzieren. Sie sehen im allgemeinen auch das vasale Blut und die Lymphe nicht als Gewebe, als histobiologische Einheit von morphophysiologisch und entwicklungsgeschichtlich eindeutig differenzierten Zellen und interzellularen Elementen an. Trotzdem hält aber kein Hämatologe-Kliniker bei der Betrachtung der erythrozytären, granulozytären, thrombozytären und sogar der lymphozytären (nach NÄGELI auch monozytären) Blutzellenreihe diese Zellen für Bindegewebszellen, obwohl seit ASCHOFF mit seinem retikulo-endothelialen System eine große Wirre in den Begriffen herrscht.

Auch wir teilen die Blutzellen nach genetischen Reihen ein. Wir halten die von HEILMEYER und BEGEMANN (1951) und anderen Hämatologen gebrauchte Bezeichnung »erythrozytäres, granulozytäres usw. System« vom histobiologischen Standpunkt nicht für richtig. Der Begriff »System« für Zellengruppen ist in der Histologie gleichbedeutend mit dem Begriff »Gewebe«. Niemand braucht z. B. die Neuroglia- oder Neuroganglienzellen »Systeme« zu nennen. Es genügt, das Blutgewebe, als eines der Grundgewebe, als grundlegendes histobiologisches Ganzes im Organismus, zu betrachten, ohne Rücksicht darauf, ob sich dessen Elemente innerhalb oder außerhalb der Gefäße befinden; dann wird die Differenzierung der verschiedenen Zellenelemente des Blutgewebes stets das Blutgewebe selbst darstellen. Sowohl hier als auch in den anderen Geweben müssen wir nach Organoidbildungen suchen, die sich von den Blutgewebeelementen differenzieren.

Wir versuchten, analog dem Lymphfollikel, als morphologisches und funktionelles Organoid der Lymphopoese, auch ein Myelon als erythrogranulopoetrisches Organoid im Blutgewebe des Knochenmarks zu isolieren. So schwierig diese Frage auch sein mag, muß sie doch bearbeitet und gelöst werden. Die experimentelle und theoretische Untersuchung der Biologie des Blutgewebes ist Sache der Histologen. Die Pathologen und Kliniker gehen nicht gern an theoretische Probleme der Histobiologie heran, insbesondere wenn diese die Entstehung, Entwicklung (Phylo- und Ontogenese) und Klassifikation der Gewebe betreffen. Es bedarf keiner besonderen Erwähnung, wie außerordentlich wichtig diese Frage für die klinische Praxis ist. Eben durch die Absonderung des retikulo-endothelialen Zellsystems schuf der Pathologe ASCHOFF eine selbständige »Zytologie« und »Histologie« für Pathologen und Kliniker. So entstand eine Diaschise zwischen Histologen und Klinikern, eine Histologie für Biologen und eine für Kliniker. Die Histologen und Pathologen können es nur dankbar begrüßen, daß die Kliniker, durch Erforschung der Morphologie und Physiologie der Blutzellen im Zusammenhang mit den Blutkrankheiten und der allgemeinen Diagnostik und Therapie, wie auch durch Untersuchung der Morphologie der blutbildenden Gewebe und das retikulo-endothelialen Systems (durch Knochenmark-, Milz-, Lymphknoten- und Leber-

punktionen) sehr viel zur Popularisierung und Anwendung der Pathohistologie und Histologie in der klinischen und medizinischen Praxis beigetragen haben. Erforderlich ist aber, durch experimentelle und theoretische Zusammenarbeit zwischen Histobiologen, Pathologen und Klinikern, vornehmlich auf dem Gebiete der Hämatologie, auf der Grundlage einer einheitlichen Biologie und Pathologie des Blutgewebes und -systems und danach auch auf dem Gebiete der anderen Gewebs- und Organsysteme die Diaschise zwischen Theorie und Praxis, Histobiologie und Klinik zu überbrücken.

Infolge der immer weitergehenden Anlehnung der Kliniker an die Physiologie und Biochemie ohne erkenntnistheoretische, allgemeinbiologische Einstellung und bei gleichzeitiger Unterschätzung und, ich möchte beinahe sagen, Mißbrauch der Morphologie, insbesondere der Histobiologie, wird die medizinische Lehre und Praxis zu einem Funktionalismus und physikochemischen Mechanizismus und Praktizismus werden. Es erübrigt sich hier, besonders darauf hinzuweisen, daß nur die gnoseologisch richtig begründete allgemeine Biologie, d. h. die Biologie des Organismus, der Organe, des Gewebes und der Zellen als Ganzes, die Grundlage der Pathologie und klinischen Medizin bilden kann. Dahin sind auch unsere Bemühungen bei der Bearbeitung der Probleme der theoretischen Histologie und insbesondere des Blut- und Geschlechtsgewebes gerichtet. Die unstrittigen Blutreihen in den hämopoetischen und vasalen Blutgeweben sind zweifellos folgende: 1. die erythrozytäre oder erythropoetische Reihe; 2. die granulozytäre oder granulopoetische Reihe; 3. die lymphozytäre oder lymphopoetische Reihe; 4. die thrombozytäre oder thrombozytopoetische Reihe; 5. die monozytäre oder monozytopoetische Reihe; 6. die plasmazytäre oder plasmazytopoetische Reihe.

Streitfragen, grundlegender oder nicht grundlegender Art, bestehen in bezug auf alle Reihen. Ich brauche nur an die Frage zu erinnern, ob sich ein einziger Hämozytoblast in 6, 5, 4, 3, 2 Richtungen differenziert, oder stellt der Erythroblast und Granuloblast einzelne blastische Zellen des erythrogranulopoetischen Gewebes dar, wie der Lymphoblast (evtl. Monozytoblast) im lymphopoetischen Gewebe. Ebenso erhebt sich, soweit die Theorie WRIGHTS gilt, der die Megakaryozyten als Thrombozytoblasten im Knochenmark auf faßt, die Frage, was die Thrombozyten eigentlich darstellen: sind sie eine nichtzellige lebendige Materie? Bedeutend zweifelhaftere Fragen erheben sich in bezug auf die Monozyten, Histiozyten, Gewebsmakrophagen, Plasmazyten, Mastozyten usw., von anderen Zellelementen ganz abgesehen.

Die Mastozyten und basophilen Granulozyten (vasalen Mastozyten oder Blutmastzellen, wie sie verschiedene Autoren nennen) haben sowohl ihre Ähnlichkeit als auch ihre Unterschiede. Wir fassen sie als gesonderte, jedoch artmäßig nahestehende Zellen auf. Über die Monozyten und Plasmazyten wurden die meisten, gleichzeitig aber auch die widersprechendsten Anschauungen geäußert. Die Plasmazyten besitzen die charakteristischste Morphologie. In den Geweben und besonders in den Punktaten, sowie im vasalen Blut bereitet ihre Differenzierung für den erfahrenen Histologen und Hämatologen keine Schwierigkeiten. Es ist nicht einfach, im vasalen Blut den Plasmazyt des Knochenmarks (wenn sich überhaupt ein solcher im normalen Zustand im Knochenmark bildet) vom lymphatischen (lienalen und lymphatischen) Plasmazyten zu unterscheiden.

In bezug auf die Blutmonozyten oder die Bluthistiozyten oder -makrophagen, wie sie manche Autoren (BESSIS, 1954, u. a.) nennen, wird das Problem

dadurch kompliziert, weil über ihre Entstehung im normalen Zustand noch recht wenig bekannt ist. Man verweist in diesem Zusammenhang außer auf alle hämopoetischen Gewebe und Organe (Knochenmark, Milz, Lymphknoten, Thymus) auch auf die Histiozyten und Makrophagen in den verschiedenen Lokalisationen der interstitiellen Lymphe oder des sogenannten lockeren Bindegewebes, das das von uns als Unterart abgesonderte interstitielle Blutgewebe mit umfaßt.

Somit werden folgende Möglichkeiten für die Entstehung der Monozyten angegeben (s. HADJIOLOFF, »Grundlagen der Hämatologie« 1950):

1. Die Monozyten, als »große mononukleare Zellen«, werden seit EHRLICH (1898) als »Übergangsformen« aufgefaßt, die mit den übrigen mononuklearen Zellen verwandt sein dürften; im Blut segmentiert aber ihr Zellkern, wobei Granulationen entstehen und sie sich in neutrophile Granulozyten verwandeln. Nach 1910—1920 wurde diese Auffassung aufgegeben.

2. Die Monozyten werden seit PAPPENHEIM und FERRATA (1910) als selbständige Blutzellen aufgefaßt, die die bisherigen »großen mononuklearen Leukozyten« und »Übergangsformen« mit umfassen. Dieser Anschauung schließen sich, besonders seit SCHILLING (1923), fast alle Histologen und Hämatologen an. Die KURLOFF-Körper in den Monozyten des Meerschweinchens seien für die Monozyten spezifisch.

3. Die Monozyten, nach MAXIMOW (1927), FREIFELD (1927) und WEIDENREICH (1911), stellten das Evolutionsstadium der Lymphozyten im Blute dar. Diese Auffassung wird von den meisten Hämatologen heute verworfen.

4. Nach NÄGELI (1931) seien die Monozyten myeloider Herkunft, da sie, wie die Granulozyten, durchweg eine Oxydasereaktion geben. Die Oxydasereaktion ist aber nicht immer in den jungen Monozyten positiv; auch in den Fällen, in denen sie positiv ist, unterscheidet sie sich von der Oxydasereaktion in den Zellen der myeloiden Reihe. Diese Auffassung NÄGELIS wird von immer weniger Autoren geteilt.

5. Nach POLICARD entstehen die Monozyten mittelbar aus den Lymphozyten, wobei sich letztere, nach dem Verlassen der Gefäße, in Histiozyten umwandeln. Diese können sich wiederum zu Blutmonozyten oder Gewebsmakrophagen nach METSCHNIKOFF entwickeln.

6. Die Monozyten, oder ein Teil von ihnen, entstehen in normalen und reaktiven Zuständen aus den Histiozyten. In solchen Fällen geben sie keine Oxydasereaktion; sie lassen sich vital anfärben. Von MAXIMOW und anderen Autoren werden sie Bluthistiozyten genannt.

7. Die Monozyten entstammen der Retikulumzelle des retikulären Bindegewebes der hämopoetischen Organe. SCHILLING (1919, 1923), der sich für diese Auffassung und die Selbständigkeit der Monozyten einsetzt, spricht vom retikulären Monozyten.

8. MOESCHLIN (1947) unterscheidet die aus den Retikulumzellen der lymphopoetischen Organe hervorgegangenen Monozyten, die sogenannten lymphatischen Monozyten, von den myeloiden Monozyten. Er nimmt an, daß die Monozyten auch aus den Lymphblasten oder größeren Lymphozyten (nach MAXIMOW) stammen können, wie dies wahrscheinlich bei der infektiösen Mononukleose der Fall sein dürfte.

9. Außer den histiozytären, myeloiden, lymphatischen und Retikulummonozyten nehmen FERRATA und seine Schüler auch die jüngste desmo- und hämopoetische Zelle, Hämo-histioblast, als mögliche Herkunft der Monozyten

an. Daher die Bezeichnung Hämohistiozyten, zum Unterschied zu den Gewebs-histiozyten.

10. Manche Autoren fassen auch die Plasmozyten und die Plasmozytoidzellen (lymphatischer Plasmozyt nach HEILMEYER und BEGEMANN, 1951) als Monozyten auf, die (als Myeloidzellen, Plasmozyten sowie Zellen nach FERRATA) ebenfalls aus dem Knochenmark ebenfalls des lymphopoetischen Gewebes stammen.

11. Viele Autoren (HERZOG, 1957, u. a.) leiten die Herkunft der Monozyten von den Endothelien der Blut- und überhaupt der Lymphgefäße, der Kapillaren in den hämopoetischen Organen und den Endothelien in dem Sinus der Lymphknoten ab. MAXIMOW hält diese Herkunft für wenig wahrscheinlich und nicht bewiesen.

12. Die von METSCHNIKOFF (1892) abgesonderten, Karmin und Indigo speichernden Makrophagen werden, zusammen mit den Retikulum- und endothelialen Zellen, dem RES zugeordnet (ASCHOFF, 1924). Auf diese Weise spricht man vom allgemeintheoretischen histologischen Standpunkt zu Unrecht von Gewebs- und Blutmonozyten oder Makrophagen, die dem RES oder REHS und RTS entstammen.

13. Nach manchen Autoren sind die Monozyten aus den Adventitialzellen (MARCHAND) und besonders aus den nicht differenzierten mesenchymalen Zellen des lockeren Bindegewebes in den hämopoetischen Organen hervorgegangen.

Über die Möglichkeit der Abrundung und Loslösung der endothelialen Zellen von der Leber und den Hämopoetischen Organen wird heute nicht mehr gestritten, besonders nicht bei pathologischen Zuständen. Dieser Mechanismus dürfte wahrscheinlich mit einer bestimmten Gesetzmäßigkeit und im normalen Zustand vonstatten gehen. Ob dieser Vorgang aber genügt, um das vasale Blutgewebe mit den notwendigen Monozyten zu versorgen, läßt sich nicht beurteilen. Wäre dies der Fall, so müßten alle Monozyten im vasalen Blut endothelialer Herkunft sein. Dies würde bedeuten, daß das Vasotheil, als solches überhaupt, und besonders das Vasotheil in den hämopoetischen und manchen anderen Organen, nur eine Blutzellenart, Monozyten oder Blutmakrophagen, liefert. In pathologischen, evtl. auch normalen Zuständen bilden die kapillaren Endothelien in einer Reihe von Sektoren des Blutkreislaufes zweifellos auch Gewebsmakrophagen und Riesenzellen. Auf diese Weise bilden sich sowohl in Histokulturen als auch bei reaktiven und proliferativen Entzündungsprozessen, wahrscheinlich auch in der interstitiellen Lymphe zahlreicher Organe (Milz, Lunge, Lymphknoten usw.), aus den kapillaren Endothelien Gewebsmakrophagen. Dies bedeutet, daß sowohl die Blutmonozyten oder Blutmakrophagen als auch die Gewebsmakrophagen oder Gewebsmonozyten (oder nach uns die Monozyten [Makrophagen] des interstitiellen und konjunktivalen Blutgewebes) die gleiche endotheliale Herkunft haben. Zumindest gilt diese Gesetzmäßigkeit für einen Teil der Blut- und Gewebsmakrophagen oder -monozyten.

Diese Frage gab uns den Anlaß, auch die Vasotheilien, und zwar vornehmlich die Vasotheilien der hämopoetischen (Leber, Lunge) wie auch einiger anderer Organe als (unspezifische) Zellelemente des Blutgewebes zu untersuchen. Embryogenetisch ist das Vasotheil der Lymph- und Blutkapillaren, ebenso das Vasotheil der Lymphsinus mit den spezifischen Blutzellen eng verwandt. Seine Differenzierung erfolgte jedoch in sehr divergenter Richtung.

Ob unter bestimmten Bedingungen eine erneute Differenzierung der vasothelialen Blutgewebsmonozyten in Vasothelien möglich ist, ist schwer in unzweifelhafter Weise zu beweisen, kann aber vermutet werden. Die in unseren Versuchen mit experimenteller Oleopneumonie sowie in den Versuchen von HERZOG mit Histiokulturen gewonnenen Angaben sprechen zu Gunsten einer derartigen Hypothese. Die antagonistische Wechselbeziehung, das Phagozytieren der Lymphozyten in Histiokulturen und pathologischen Zuständen, spricht jedenfalls hierfür und insbesondere für eine deutliche Differenzierung der Monozyten und Makrophagen von den Lymphozyten.

In unseren Versuchen und in denen unserer Mitarbeiter über die Reaktivität der Lungengewebe (HADJIOLOFF, USUNOFF, BALABANOFF, 1937—1938; HADJIOLOFF, MINTSCHEFF, 1957) stellten wir fest, daß die Lungenmakrophagen (Staubzellen, lipidogranulierte Zellen, Lipophagen, Melanophagen beim Frosch usw.) in erster Linie endothelialen und nicht histiozytären und epithelialen Ursprungs sind. Die Lungenmakrophagen und alveolaren Phagozyten müssen als gleiche Zellen, bzw. als solche in verschiedenen funktionellen Zuständen betrachtet werden.

Die von NÄGELI und einigen anderen Autoren vertretene Auffassung über die Herkunft der Monozyten von der granulozytopoetischen Reihe findet keine Bestätigung in den experimentellen und klinischen Angaben. Sogar HEILMEYER (1951), der NÄGELI eine besondere Verehrung entgegenbringt, findet, daß die Tatsachen nicht zu Gunsten der Abstammung der Monozyten von den granulozytopoetischen Elementen sprechen.

Manche Autoren bringen die Blutmonozyten mit den Blutplasmozyten zusammen. Wir finden dies nicht gerechtfertigt. Die im Blut beobachteten lymphatischen Plasmozyten müssen wir als gesonderte Blutzellenreihe betrachten (so auch MOESCHLIN). Zu dieser Auffassung neigen auch HEILMEYER und BEGEMANN (1951). Diese Zellen sind nicht endothelialer Herkunft. Sie entstammen höchstwahrscheinlich dem Retikulum der lymphopoetischen Organe. Dasselbe gilt für das Knochenmark, insbesondere bei myelomatösen Reaktionen.

MAXIMOW (1927), BLOOM (1928, 1929), POLICARD sowie andere Autoren halten es auch bis heute für möglich, daß die Lymphoblasten, ja sogar die Lymphozyten sich bis zu Monozyten (s. oben) und Plasmozyten entwickeln können. Die letzten experimentellen (Histiokulturen) sowie histochemischen, biochemischen und klinischen Untersuchungen zeigen immer mehr, daß die Lymphozyten speziell differenzierte Blut- und Gewebs- (des interstitiellen Blutgewebes) Elemente sind. Die neuen Ergebnisse der Versuche mit Histiokulturen hämopoetischer Gewebe (HERZOG, 1957; GEORGIEV, 1957, u. a.) beweisen, daß sich die Lymphozyten und Monozyten in mancherlei Beziehung antagonistisch verhalten. Die Monozyten sind am längsten lebensfähig. Sie können zu Riesen-, fibroblastähnlichen (GEORGIEV, 1957), sogar zu kapillarähnlichen Elementen (HERZOG) evolvieren. Wir müssen somit davon ausgehen, daß wir über keine experimentellen Angaben für die Herkunft der Monozyten von der lymphozytären Reihe verfügen. TÖRÖ (1942, 1961 etc.) und andere Arbeiten unterscheiden die Makrophagen von den Lymphoblasten und Lymphozyten.

Es verbleibt nur noch, die Histiocyten des interstitiellen Blutgewebes einer Betrachtung zu unterziehen. Die »Mobilisierung« der Histiocyten (Klasmatozyten nach RANVIER, ragoikrinen Zellen nach RENAULT, ruhenden Wanderzellen nach MAXIMOW, Polyblasten nach ASCHOFF, Adventitiozyten nach

MARCHAND u. a.) sowie ihre Umwandlung in Gewebsmakrophagen kann seit METSCHNIKOFF als unzweifelhaft gelten. Unzweifelhaft ist ebenfalls das Auftauchen der Makrophagen im Nervengewebe, wobei sie wahrscheinlich glialen oder gemischten (mikroglialen) Ursprungs sind (BERTRAND, 1925; STANEK, 1960; eigene Untersuchungen u. a.).

Finden wir heute Histiozyten in der Lunge und in den hämopoetischen Organen vor, welche zu Gewebsmakrophagen evolvieren können? Auf diese Frage ist es schwierig zu antworten. Zweifellos ist der von ASCHOFF und anderen Autoren eingeführte Begriff »Polyblasten« zu weitgehend. Diese Zellen können weder in Richtung der Fibrozyten noch in der Richtung der Blutzellen evolvieren. Wir äußerten ebenfalls die Meinung (HADJIOLOFF, 1930), daß die Histiozyten Lipozyten (Fettzellen) liefern können. So dachte auch WASSERMANN. Aus unseren eingehenderen Untersuchungen über die Histogenese des Fettgewebes geht jedoch hervor, daß diese eine Variante des lockeren Bindegewebes ist. Die Lipozyten entstammen folglich den Fibroblasten. Somit muß die Rolle der Histiozyten wesentlich eingeschränkt werden. Können die Histiozyten zu Blutmonozyten evolvieren, und welches ist das Kriterium zur Unterscheidung der Blutmonozyten histiozytären Ursprungs von den Blutmonozyten endothelialer Herkunft? U. E. verfügt die Wissenschaft vorläufig für diese Unterscheidung über keine zuverlässigen Angaben. Wir betrachten die Histiozyten als Übergangszellen zwischen Blut- und lockerem Bindegewebe. Bis jetzt hielten wir sie aber für Zellen des interstitiellen Blutgewebes. Stehen sie aber nicht in irgendeiner Beziehung mit der Bildung des interstitiellen Plasmas?

Die nicht differenzierten mesenchymalen Zellen werden, als von den histiozytären Elementen unterschiedliche Zellen, seit MARCHAND, 1924; ASCHOFF, 1924; MAXIMOW, 1927; HERZOG, 1957; u. a. von einer Reihe von Histologen und Kliniker-Hämatologen (FERRATA, 1933; BESSIS, 1954; HEILMEYER, 1951 u. a.) als real bestehend angenommen. Nach unserem Dafürhalten läßt es sich schwer sagen, was diese Zellen eigentlich vorstellen. Sollten sie nicht eine Histiozytenart sein, was das wahrscheinlichste wäre, so müßte man sie als besondere Art von Blutelementen des interstitiellen Blutgewebes ablehnen. Falls sich aber ihre blastische Rolle in Richtung der verschiedenen Bindegewebsarten unzweifelhaft herausstellen sollte, so wird man sie als blastische bindegewebige Elemente oder Desmoblasten, nicht aber als Hämazytoblasten und Hämatoblasten auffassen müssen. Der von FERRATA und seinen Schülern eingeführte Begriff Hämohistioblast ist nach unserer Auffassung nicht sehr annehmbar, weil alle blastischen Blutzellen, ohne Rücksicht darauf, ob sie eine Art oder mehrere Arten darstellen, sich stets im interstitiellen Blutgewebe außerhalb der Gefäße befinden, d. h. sie sind stets »gewebige« Hämatogonien oder Hämozytoblasten. Diese Bezeichnungen genügen zur Kennzeichnung der blastischen Blutzellen. Sie decken sich auch mit den Anschauungen der klinischen Hämatologie. Seit Einführung der Begriffe RES, RTS gewinnt die Auffassung FERRATAS von den Hämohistioblasten immer mehr Anhänger. Sie ist auch für all die Forscher annehmbar, welche Blut- und Bindegewebe als ein und dasselbe Gewebe auffassen. In diesem Fall erscheint der Hämohistioblast als gemeinsame blastische Zelle der Bindegewebs- (einer oder aller) und der Blutzellen. Er ist somit eine sich in zwei Richtungen differenzierende mesenchymale Zelle. Es genügt allein die Annahme, daß der Hämohistioblast auch Vasothenien und Leiomyoblasten liefern kann, um ihn vollständig mit der

»nichtdifferenzierten mesenchymalen Zelle« zu identifizieren, die alle vier Gewebearten liefern kann: vasotheliales Gewebe, Bindegewebe, Blutgewebe und Gewebe der glatten Muskulatur. Die Existenz einer derartigen nichtdifferenzierten omnipotenten mesenchymalen Zelle ist für uns weder vom methodologischen, noch vom pathologischen und experimentellen Standpunkt annehmbar (s. weiter oben).

Aus unseren Versuchen und Untersuchungen an Histokulturen, über das Bindegewebe, über die Reaktivität der Epithelien gegenüber Lipiden, insbesondere über die Reaktivität der Lungengewebe gegenüber dem in Trachea, Bronchien und Gefäße experimentell eingeführten *Oleum olivarium* (ausgeführt mit UZUNOV, BALABANOV, MINTSCHEV, 1933—1957) sowie aus den Versuchen und Beobachtungen meiner Schüler und Mitarbeiter (JORDANOFF, POPOFF, DAMOVA, ATZEV, BOSDUGANOV, ILKOV, GEORGIEFF, BOJADJIEVA, OBREtenova u. a.) über die Histogenese der Lunge und Haut, den morphologischen Stoffwechsel der Lipiden, das retikulo-endotheliale System und seine jahreszeitlichen Schwankungen beim Frosch (ILKOV, 1959), über die experimentelle Histologie und Züchtung vasaler und extravasaler, hämopoetischer und ahämopoetischer Blutgewebe in Kapseln und isolierenden Kollodium- und Tierrmembranen (Dotterhaut, GEORGIEFF) geht hervor, daß bei normalen jahreszeitlichen und experimentellen reaktiven Zuständen Monozyten, monozytähnliche, endotheloide und Riesenzellen unzweifelhaft aus endothelialen Zellen hervorgehen können. Aus den Endothelien der Leber (KUPFFERSche Sternzellen) sowie aus dem Endothel der hämopoetischen Organe entstehen durch Abrundung und Loslösung Gewebsmakrophagen, lipidogranulierte Zellen (die wir als Lipomakrophagen im Hirn und in der Lunge bezeichnen), Siderophagozyten, erythrozytär-phagozytierende Zellen, Endotheloid- und Riesenzellen und zwar unabhängig von der Art der Reizung (Röntgen- und Radium- [Gamma] Strahlen, *Oleum olivarium*, Tusche, Hämatoxylin, Beimpfung mit abgetöteten oder infizierten lebenden Mikroorganismen der *Salmonella*-Gruppe [*B. typhimurium*] u. a.). Die Abrundung und Mobilisierung der KUPFFERSchen Sternzellen unter dem Einfluß der Gamma- und Röntgenstrahlen ist auch deutlich zu sehen. Diese Zellen, im allgemeinen Hämosiderin speichernd, sind auch in den Blutgefäßen zu beobachten. Die übrigen Leukozyten und Erythrozyten sind bei längerer Bestrahlung fast zerstört; es verbleiben nur Monozyte und monozytenähnlichen Zellen endothelialer Herkunft (HADJIOLOFF, ATZEV und BOSDUGANOV, 1956). In anderen Fällen kann man, ebenfalls nach Röntgenbestrahlung, Erythrophagozytose in den Monozyten feststellen (DIMITROV, MARKOV). Bei experimenteller Färbung des RES mit Hämatoxylin nach DELA-FIELD (ILKOV) speichern, besonders im Sommer, die endothelialen Leberzellen und wahrscheinlich auch die Blutmonozyten selbst den meisten Farbstoff. Bei reaktiver Veränderung der Lungengewebe nach intratrachealer Injektion von *Oleum olivarium* (HADJIOLOFF und MINTSCHEFF, 1957, u. a.) ist der Zerfall der kapillaren Organoide und die Umwandlung der endothelialen Zellen in lipidogranuläre (Lipophagozyten), Epitheloid- und Riesenzellen deutlich feststellbar. Wir stellten auch einen Zerfall der epithelialen Bronchiolen fest, deren Zellen ebenfalls sudanophile Lipide speichern. Diese Reaktion hat aber einen anderen Charakter. In einer Reihe experimenteller Untersuchungen verwiesen wir auf die phagozytäre Reaktionsfähigkeit der Epithelien gegenüber den Lipiden (Fettsäuren und *Oleum olivarium*) der Speiseröhre, des Magens, der Därme, Gallenkanäle, Gebärmutter, Eileiter usw. (HADJIOLOFF, UZUNOFF,

BALABANOFF, TSCHERVENAKOFF, BOJADJIEFF G. D., MINTSCHEFF, JORDANOFF u. a., 1933—1959).

Bezeichnend in dieser Richtung sind auch die Versuche GEORGIEVS über die Züchtung vasalen Blutes in isolierenden Kolloidum- und Tierrmembranen (1957). Die Evolution der Blutmonozyten (nach GEORGIEV sind auch die Lymphozyten nicht ganz ausgeschlossen) in Makrophagen, Endotheloid- und Polykaryozytenzellen ist deutlich zu sehen. Alle übrigen Zellen sind abgestorben und deren Überreste phagozytiert. Eine fibrozytartige Evolution konnte auch bei Monozyten, welche 7 Tage unter derartigen Bedingungen gezüchtet wurden, beobachtet werden.

Sehr überzeugend, im Sinne der endothelialen Herkunft der Monozyten, sind die Versuche (VULCHANOV, 1958) über die Anhäufung der Zellen und vor allem der endothelialen Elemente des RES mit *Ferrum saccharatum*. Auch in unseren Versuchen mit geimpften und infizierten Tieren (HADJIOLOFF, BOJADJIEVA, MARKOW, KALAJDJIEV und OBRETEANOVA) stellten wir Abrundungen und Mobilisierung der Leberendothelien fest. Bei diesen bildeten sich jedoch granulomartige Endothelanlagerungen in der Leber. Diese Bildungen sind jenen analog, die wir (zusammen mit ILKOV) in der Leber vom Frosch als »endotheliale melanophore Organoid« betrachten.

Diese und andere Versuche, sowie unsere Analyse (s. oben) zeigen, daß in reaktiven und pathologischen, höchstwahrscheinlich auch in normalen Zuständen die Blutmonozyten sowie die mehrgewebigen Monozytoide, Riesen- zellen, Epitheloide und Makrophagen, wenn nicht ausschließlich, so doch vorwiegend von den endothelialen Zellen abstammen. Hierbei sind die topographischen und die Organunterschiede auseinanderzuhalten.

Zweifellos können sich aber, bei längerdauernder und intensiverer Reizung (durch vitale Farbstoffe, Röntgen- und Gammastrahlen usw.) die Retikulumzellen in den hämopoetischen Organen sowie die histiozytären Elemente in ihnen und im interstitiellen Blutgewebe ebenfalls abrunden und zu siderophagozytären und makrophagen Elementen werden. Dies war besonders deutlich bei Anwendung großer Dosen Gamma- und Röntgenstrahlen in der Milz zu beobachten (HADJIOLOFF, ATZEV und BOSDUGANOV, 1956, 1957). Hier sieht man das Verschwinden fast aller übrigen Elemente in der Milz und die teilweise oder vollständige Abrundung der Retikulumzellen als Folge langdauernder Reizung. Bei unter diesen Bedingungen lädierten Kapillarwänden können zweifellos auch die monozytoiden, phagozytierenden (insbesondere siderophagozytären) Zellen in die Blutbahn übergehen. Inwieweit aber diese Elemente, als retikuläre und histiozytäre Monozytoidzellen, bei schwächerer Reaktion und erhaltenen Gefäßwänden in die Blutbahn übergehen können, ist schwer zu sagen. Jedenfalls muß eine derartige Bildung dieser retikulären und histiozytären Monozyten und Makrophagen im Normalzustand als sehr beschränkt gelten.

Wir gelangen somit zu den gegenteiligen Schlüssen von MAXIMOV über die normale Bildung der Blutmonozyten und -makrophagen (Melanophagen usw.). Wir meinen, daß die normale Monozytopoese höchstwahrscheinlich auf dem Niveau der Endothelien vor sich geht, an erster Stelle in den Endothelien der hämopoetischen und anderen Organe, und dann erst auf dem Niveau der Endothelien der Lymphsinus und übrigen Gefäße. MAXIMOW hält diese Monozytopoese für wenig wahrscheinlich und unbewiesen. Die Monozytopoese auf dem Niveau der retikulären und histiozytären Elemente dürfte nur im reakti-

ven Zustand erfolgen, indem sich auf diese Weise die geweibigen (retikulären und histiozytären) Monozyten und Makrophagen bilden, die evtl. in geringerem Maße und insbesondere bei vorgeschrittenen Läsionen der Gefäße auch in das Blut übergehen können. Eine derartige Monozytopoese im normalen Zustand halten wir für wenig wahrscheinlich und zweifellos unbewiesen. Nach unserer Auffassung brauchen nicht alle Elemente des extravasalen Blutgewebes — hämopoetische und ahämopoetische (Erythroblasten, Myeloblasten, Megakaryoblasten, Mastozyten, Plasmazyten und Histiozyten) — durch die Gefäße zu dringen. (Dieser Prozeß findet statt, ist aber nicht gut erforscht, nicht einmal in bezug auf die sogenannten reifen Elemente im Normalzustand.)

Das Blutgewebe, als selbständiges histobiologisches System, ist sowohl vasa als auch extravasa. Es gewährleistet den inneren und äußeren Stoffwechsel sowie, und besonders in pathologischen Zuständen, die Abwehr-, Abraum-, Speicherungs- und Immunitätsprozesse als histobiologisches System und als diffuser Stoffwechselapparat, der seinerseits wiederum in das Blutsystem einbezogen ist. In pathologischen Zuständen können sich in dem ganzen histobiologischen Blutsystem Prozesse abspielen, die im Normalzustand nur auf bestimmte Stellen des Blutgewebes lokalisiert sind. Zellen der hämopoetischen Blutgewebe können in das vasa Blutgewebe übergehen und sich von dort aus auf metastatischem Wege in jedem Teil des interstitiellen Blutgewebes (metastatischen, extramedullären Myelopoese oder extralymphoide Lymphopoese) entwickeln. Metastatische oder autochthon, aus sonst in einer Richtung evoluirenden Blutelementen hervorgegangene blastische Elemente können ebenfalls den Anfang einer myeloid- und lymphoidähnlichen Hämo- poese in jedem beliebigen Teil des interstitiellen Blutgewebes bilden. Es handelt sich hierbei um eine bösartige Entartung oder einen proliferativen Prozeß. In all diesen Fällen haben wir es mit Blut- oder von vornherein mit blutbildenden Zellen zu tun, die auf diese Weise das bunte Bild der Leukosen und sogenannten Retotheliosen verwirklichen.

Aus theoretisch-histologischen Erwägungen unterscheiden wir, hauptsächlich nach dem Vorbild des Nerven- und Geschlechtsgewebes, spezifische, typische Blut- und blutbildende Elemente, denen wir die Zellen der erythrozytären, granulozytären, thrombozytären und lymphozytären, evtl. auch der monozytären Reihe zuordnen, sowie unspezifische, mehr oder weniger atypische Blutzellen, sogenanntes zweites und drittes Blutgewebeelement, dem wir die Retikulumzellen, das sogenannte retikuläre Bindegewebe der klassischen Histologie, die endothelialen Zellen der hämopoetischen und anderen Organe, die Histiozyten, Gewebsmakrophagen, Plasmazyten, evtl. die Monozyten oder Blut- und Gewebsmakrophagen beordnen. Eben diese unspezifischen Elemente übernehmen in erster Linie (wie dies auch mit den unspezifischen Elementen des Nerven- und Geschlechtsgewebes der Fall ist) die Stoffwechsel-, trophischen, sekretorischen (inkretorischen), phagozytären (einschließlich der sogenannten Speicherfunktion), Abwehr-, Immunitäts- (antikorporopoetischen), plasmopoetischen, Antikoagulations- und sonstigen Funktionen. Es könnten auch andere biologische und pathologische Argumente für diese Aufteilung der Blutgewebszellen angeführt werden. Diese Auffassung ist ohne Zweifel von großer Wichtigkeit für Pathologie und Klinik.

Schlußfolgerungen

Das Problem von den Blutmonozyten und den Blut- und Gewebsmakrophagen läßt sich nicht vom Standpunkt der Zelltheorie behandeln und lösen. Statt der Zelltheorie vertreten und entwickeln wir eine Gewebs-Organoid-Theorie für den Bau der Organe und Organismen des Menschen und vor allem der Wirbeltiere. Schon seit 1930 begründen wir die Notwendigkeit der Sondernung von sechs statt vier Grundgeweben. Der Stoffwechselgruppe (Epithel und Bindegewebe) fügen wir das Blutgewebe hinzu. Das Blutgewebe teilen wir topomorphologisch in hämopoetisches und ahämopoetisches (vasales, kavitäres und interstitielles oder konjunktivales) Blutgewebe ein. Das interstitielle Blutgewebe (interstitielle Lymphe) mit dem lockeren Bindegewebe, den Blut und Lymphkapillaren (einschließlich des darin fließenden Blutgewebes) sowie die Nervelemente vereinigen wir als Stoffwechsel- (Demixations-) Organoid. Alle Stoffwechselorganoiden verwirklichen im Organismus den inneren Stoffwechsel; zusammen mit den spezifischen Gewebsorganoiden verwirklichen sie auch den Stoffwechsel mit dem äußeren Milieu. Daher stellen sie den sogenannten Stoffwechselapparat dar, der zusammen mit dem kardiovasalen und hämopoetischen Apparat ein gemeinsames Blutsystem bildet. Die Monozyten und Makrophagen sind folglich Zellen des Blutgewebes und Blutsystems. Zum Blutgewebe werden auch die Zellen des retikulo-endothelialen Systems gezählt, oder genauer gesagt, sie werden dem interstitiellen (hämopoetischen und ahämopoetischen) Blutgewebe und dem Stoffwechselorganoid und -apparat zugeordnet. Unter diesem Gesichtspunkt gliedern wir sie in eine höhere biologische und hoistobiologische Ordnung ein; ihre gesonderte Behandlung, wie es vor allem die Pathologen und Kliniker-Hämatologen zu tun pflegen, ist nicht gerechtfertigt. In der Biologie und Medizin muß es nur eine allgemeine histobiologische und theoretisch-histologische Behandlung der Gewebe geben, die in gleicher Weise für Biologen, Histologen, Pathologen und Kliniker gelten sollte.

Die blastischen Blutzellen, ungeachtet dessen, ob es eine oder mehrere Arten (erythro-, granulo-, thrombozyto-, lymphozyto-, monozyto- und plasmozytopoetische) sind, ob sie sich an einer oder an verschiedenen Stellen befinden, stellen im normalen, embryonalen, experimentellen und pathologischen Zustand stets hämopoetische, blutblastische, blutkambiale (nach ZAVARZIN) Zellen dar. Sie bilden kein undifferenziertes Mesenchym und haben keine tetrapartite Evolution. Eine undifferenzierte mesenchymale Zelle existiert nicht; es kann nur undifferenzierte blastische Blutzellen oder undifferenzierte blastische Bindegewebezellen geben. Gibt die nicht differenzierte, blastische Zelle (oder Zellen) das Bindegewebe, so ist sie eine desmoblastische, aber keine hämopoetische Zelle. Der Vasoetheloblast und Leiomyoblast sind ebenfalls selbständige blastische Zellen. Es wird die Frage der Gewebszugehörigkeit der Retikulum- (sogenannten retikulären Bindegewebe) und vasoethelialen Zellen, als unspezifische Zellenelemente des Blutgewebes erwogen. Die Histiozyten und Gewebsmakrophagen werden dem interstitiellen Blutgewebe zugeordnet. Dasselbe gilt auch für die Masto- und Plasmozyten. Von den Blutmonozyten und den Makrophagen (Melanophagen beim Frosch) wird angenommen, daß sie aus dem Vasoethel überhaupt oder aus dem Vasoethel bestimmter Stoffwechselorganoiden hervorgehen, so daß man die Monozyten und Plasmozyten als unspezifische Zellen des vasaalen Blutgewebes betrachten kann. Die Erythrozyten,

Granulozyten, Thrombozyten (soweit sie Zellen sind) und die Lymphozyten sind spezifische Elemente vor allem des vasalen Blutgewebes. In reaktiven Zuständen können sie in gleicher Weise Elemente des vasalen und des interstitiellen Blutgewebes sein. Es ist zu unterstreichen, daß die Gewebs-Organoid-Theorie für die erfolgreiche histobiologische und theoretisch-histologische Betrachtung der normalen und pathologischen Verrichtungen und Prozesse im Organismus von großer Bedeutung ist.

LITERATUR

- ASCHOFF, L. (1924) *Erg. inn. Med.*, **26**, 1.
 BESSIS, M. (1954) *Traité de cytologie sanguine*, Masson, Paris.
 BLOOM, W. (1928) *Fol. haemat.*, **37**, 63.
 BLOOM, W. (1929) *Klin. Wochenschr.*, 481.
 EHRLICH, W. E. (1956) Die Entzündung. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*. Springer, Berlin.
 FERRATA, (1933—1935) *Le emopatie*. 1—2. ed. Milano.
 FLEISCHNACKER, H. (1950) *Klinische Hämatologie*. 2 Aufl. Mandrich, Wien.
 FREIFELD H., (1927) *Arch. exp. Zellf.*, **4**, 355.
 GEORGIEFF, I. (1957) *Bull. Inst. Morphol. Acad. Sc. Bulg.*, **3**, 145.
 ГРИГОРОВА, П. О. (1958) Роль системы моноцитов в связи с реактивности организмов. Москва. Медгиз.
 HADJIOLOFF, A. (1930) *Bull. histol. appl.*, **7**, 8.
 HADJIOLOFF, A. (1931—1932) *Ann. Univ. Sofia., Fac. Med.*, **11**, 457.
 HADJIOLOFF, A. (1941—1942) *Ann. Univ. Sofia., Fac. Med.*, **21**, 1.
 ХАДЖИЛОВ, А. (1950) Основы на хематологията. Биология и патология на кръвната тъкан и система. София, Изд. Наука и Изкуство.
 HADJIOLOFF, A. (1938) *C. R. Soc. Biol.*, **128**, 1096.
 HADJIOLOFF, A. (1938) *C. R. Soc. Biol.*, **128**, 1100.
 HADJIOLOFF, A., ATZEV, S., BOSDUGANOV, A. (1957) *J. exp. Med. Sci. (India)*, **1**, 17.
 HADJIOLOFF, A., DAMOVA, N., POPOFF, N. (1951) *Bull. Inst. médicaux Acad. Sci. Bulg.*, **1**, 143.
 HADJIOLOFF, A., MINTSCHEFF, A. (1957) *Bull. Inst. Morph. Acad. Sci. Bulg.*, **3**, 51.
 HADJIOLOFF, A., OUZOUNOFF, G. (1933) *C. R. Soc. Biol.*, **114**, 578.
 HADJIOLOFF, A., USUNOFF, G., BALABANOFF, K. (1937—1938) *Ann. Univ. Sofia, Fac. Med.*, **17**, 425.
 HADJIOLOFF, A., OUZOUNOFF, G., ILKOFF, N. (1933) *C. R. Soc. Biol.*, **113**, 1499.
 HADJIOLOFF, A., UZUNOFF, G., PAPOSOFF, B. (1934—1935) *Ann. Univ. Sofia, Fac. Med.*, **14**, 545.
 HEILMEYER, L., BEGEMANN, H. (1951) *Blut und Blutkrankheiten*. Handb. inn. Med. 4. Aufl. **4**. Springer, Berlin.
 HERZOG, (1957) *Ergebnisse der Gewebekultur von Blut usw.* Handb. ges. Hämat. **1**, 564.
 ILKOV, N. (1959) *Bull. Inst. Morphol. Acad. Sc. Bulg.*, **3**, 10.
 JORDANOV, J. (1957) *Acta Biol. Hung.*, **7**, 435.
 JORDANOV, J., GEORGIEV, I. (1955) *C. R. Acad. Sc. Bulg.*, **8**, (4), 44.
 JORDANOV, J., GEORGIEV, I. (1951) *Bul. Inst. Morphol. Acad. Sc. Bulg.*, **3**, 131.
 KİYONO, K. (1914a) *Die vitale Karminspeicherung*. Fischer, Jena.
 KİYONO, K. (1914b) *Fol. haemat.*, **18**, 149.
 MARCHAND, F. (1924) Die örtlichen reaktiven Vorgänge (Lehre von der Entzündung). In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, **4**, 1, 78. Hirzel, Leipzig.
 MAXIMOW, A. (1927) *Bindegewebe und blutbildende Gewebe*. In: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*. Springer, Berlin, **2**, 232—583.
 METSCHNIKOFF, E. (1892) *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*. Masson, Paris.
 MOESCHLIN, S. (1947) *Die Milzpunktion. Technik, diagnostische und hämatologische Ergebnisse*. Benno Schwabe, Basel.
 NAEGLI, O. (1931) *Lehrbuch der Blutkrankheiten*. Springer, Berlin.

- PAPPENHEIM, A., FERRATA, A. (1910) *Fol. Haemat.* **10**, 78.
- POPOV, L., HADJIOLOFF, A., POPOFF, N., GANTSCHIEFF, B. (1951—1952) *Ann. Acad. Médecine*, Sofia, **31**, 11.
- RANVIER, L. (1875—1882) *Traité technique d'histologie*. Savy, Paris.
- SCHILLING, V. (1919) *Z. klin. Med.*, **88**, 377.
- SCHILLING, V. (1923) *Das Blutbild und seine klinische Verwertung*. Fischer, Jena.
- STANEK, I. (1961) *Symp. Biol. Hung.*, **2**, 117.
- TÖRÖ, I. (1942) *Z. mikr. anat. Forsch.*, **52**, 552.
- TÖRÖ, I. (1961) *Symp. Biol. Hung.*, **2**, 77.
- УСКОВ, Н. (1890) *Кровь как ткань*. Ст. Петербург.
- VULCHANOV, H. V. (1958) *Bull. Inst. Biol. Bulg. Acad. Sci.*, **9**, 247.
- WEIDENREICH, F. (1911) *Die Leukocyten und verwandte Zellformen*. Bergmann, Wiesbaden.
- ЗАВАРЗИН, А. А. (1953) *Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани. Избранные труды*. Москва—Ленинград. **4**.

MIKROPHAGEN-PHAGOZYTÖSE IN BEZIEHUNG ZUR MAKROPHAGEN-BLOCKADE

V. H. VULCHANOV

METHODI POPOFF INSTITUT FÜR BIOLOGIE, BULGARISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN,
SOFIA

Als im Jahre 1883 auf dem Kongreß der russischen Naturforscher und Ärzte in Odessa METSCHNIKOW die Grundlagen seiner Theorie über die Immunität auseinandersetzte und zum ersten Male die von ihm eingeführten Termini »Phagozytose«, »Phagozyten«, »Mikrophagen« und »Makrophagen« mitteilte, hätte er wohl selbst schwerlich vermuten können, daß seine Ideen so weitgehende Bestätigung und Weiterentwicklung finden würden, wie sie bisher in mehreren tausend wissenschaftlichen Forschungsarbeiten zum Ausdruck gekommen sind. In diesen Arbeiten wird einerseits die Frage der Phagozytose der Mikrophagen (Leukozyten-Phagozytose) aufs eingehendste behandelt, anderseits die Phagozytose der Makrophagen: die Prozesse der Granulopexie, Granuloklasie, Kolloidopexie, Farbstoffphagozytose usw., die GERARD und CORDIER (1934) mit dem gemeinsamen Terminus »Athrozytose« benannten, was den deutschen Begriff »Speicherung« und den englischen »storage« umfaßt.

Es ist jedoch zu erwähnen, daß fast alle Untersuchungen [mit Ausnahme der Arbeit von ISCHIKAWA (1954) und wahrscheinlich einiger anderer uns nicht bekannter Arbeiten] einseitig und abgesondert entweder nur die Mikrophagen-Phagozytose oder die Makrophagen-Phagozytose (Athrozytose) im Retikulo-Endothelialen-System behandeln. Und doch wäre eine parallele Erforschung der Aktivität der beweglichen intravasalen Blutzellelemente und der Aktivität der unbeweglichen oder der relativ beweglichen Zellelemente (funktionell im RES vereint) von besonderer Wichtigkeit, um zu ermitteln, in welchem Grade ihre Anteilnahme am immunbiologischen Schutz des Makroorganismus einseitig gerichtet ist.

Die hier vorgetragenen Ergebnisse sind ein Teil unserer Untersuchungen über die Wechselbeziehungen zwischen der phagozytären Funktion der Leukozyten und den athrozytären Prozessen im RES. Die experimentellen Untersuchungen behandeln folgende Fragen:

1. Ändert sich die Bakterien-Phagozytose der Leukozyten während des Prozesses der RES-Blockade und welches ist der Grad und die Dauer ihrer Veränderung?

2. Welchen Einfluß auf die Phagozytose zeigt die Substanz, mit welcher die Blockade durchgeführt wurde, wenn dieselbe direkt, in vitro, auf die Leukozyten angewendet wird?

3. Worauf beruhen die bei der Blockade eintretenden Veränderungen der phagozytären Aktivität der Leukozyten — auf Veränderungen in der Reaktivität der Leukozyten selbst oder auf Veränderungen der opsonischen Stärke des Serums?

Versuchsanordnung, Material und Methodik

Die Untersuchungen wurden an 18 Kaninchen durchgeführt. Die RES-Blockade wurde nach der Methode von WEISS und SÜMEGI (1925) mit Eisensaccharat-Ferrum oxydatum saccharatum ausgeführt. Jedes Versuchstier erhielt, in einem Zeitraum von 45 Tagen, je 30 intravenöse Injektionen mit 2 ml 50% Eisensaccharatlösung.

Die Phagozytose, die wir hinsichtlich des *Staphylococcus pyogenes aureus*, Stamm »Oxford 209« abwerteten, wurde nach der von uns in unseren früheren Arbeiten (VULCHANOV, 1950, 1954a) angegebenen Methodik bei 10 Kaninchen untersucht, und zwar zu folgenden Zeitpunkten: vor der Blockade — je 2 Untersuchungen; während des Blockade-Prozesses nach der 3., 8., 13., 24. u. 30. Injektion — je 6 Untersuchungen, 20 Tage nach Beendigung der Injektionen (nach Verabreichung einer Gesamtdosis von 30 g Eisensaccharat (ES) oder 0,900 g Fe) — je 1 Untersuchung.

Zitriertes Blut von 2 Tieren ohne RES-Blockade wurde ebenfalls zur Feststellung der direkten Einwirkung der benutzten Eisensaccharatlösung auf die Phagozytose in Verdünnungen von 1 : 2 bis 1 : 2048 benutzt. Der Einfluß der RES-Blockade auf die opsonische Stärke des Serums (in Verdünnungen von 1 bis 1 : 32) wurde bei 4 Tieren untersucht — 2 mit RES-Blockade und bei 2 Kontrolltieren. An 2 weiteren Kaninchen wurde die Phagozytose nach einmaliger Injektion der oben genannten ES-Dosis geprüft, ebenfalls wurden photokolorimetrische Untersuchungen zur Feststellung der Schnelligkeit des Verschwindens des ES aus dem Serum angestellt (Clearance test).

Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in 5 Diagrammen dargestellt. Abb. 1 zeigt die Gesamtkurve der Veränderungen der Leukozyten-Phagozytose während des Blockadeprozesses, worin die angegebenen Punkte die Angaben über jedes Versuchstier zu dem entsprechenden Zeitpunkt der Untersuchung ausdrücken. Man ersieht daraus, daß schon nach der 3. Injektion mit ES die Phagozytose um 56% unter das Ausgangsniveau absinkt. Dieser Zustand dauert bis zur 13. Injektion an; nach der 18. Injektion wird die Phagozytose immer noch geringer (79% unter dem Ausgangsniveau), während sie zwischen der 24. und 30. Injektion genau so niedrig bleibt. 20 Tage nach Unterbrechung der Injektionen zeigt die Kurve eine Anstiegstendenz, jedoch ist die Phagozytose immer noch um 63% unter dem Ausgangsniveau.

Abb. 2 zeigt, wie eine einmalige intravenöse Injektion von 2,0 ml 50% Eisensaccharatlösung eine Verminderung der Phagozytose hervorruft, was aber (sicher und außerhalb der Fehlergrenzen) erst am Ende der 4. Stunde nach dem Injizieren eintritt und bis zur 24. Stunde festzustellen ist. Die mit PULFRICH-Photometer vorgenommene photokolorimetrische Untersuchung der Schnelligkeit des Verschwindens des i. v. injizierten ES zeigt, daß das ES aus dem Serum verschwindet bzw. von den RES-Zellen ziemlich schnell absorbiert oder athrozytiert wird: in der 20. Minute nach der Injektion ist im Serum 72,1% der eingeführten Menge geblieben; in der 40. Min. — 48,5%; in der 60. Min. — 39,6%; am Ende der 2. Stunde — 23,5%, am Ende der 4. Stunde — 1,2% (Abb. 3). Nach der 5. Stunde nach der Injektion ist das ES, wie es unsere histomorphologischen Untersuchungen zeigen, bereits in den sog. »primären« (PRIBILLA, 1953) Rezeptoren des RES eingeschlossen — die Hauptmasse in der Milz und zum Teil im Knochenmark und feinkörnige Einschlüsse in den KUPFFERSchen Sternzellen der Leber.

Wie man aus Abb. 4 ersieht, ist die opsonische Wirkung (die phagozytosefördernde Fähigkeit) der Seren der beiden Kontrolltiere bei unverdünnt-

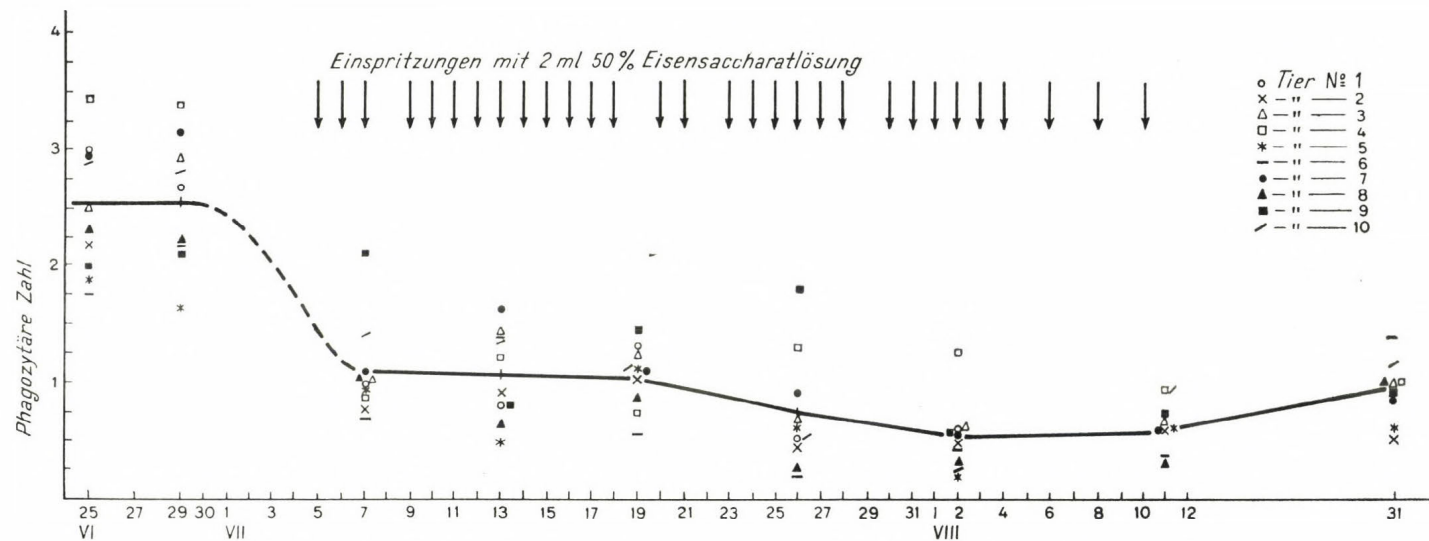


Abb. 1. Veränderungen der Phagozytose während des RES-Blockade-Prozesses

tem Serum und bei einer Verdünnung von 1:2 fast doppelt so stark wie diejenige der Seren der beiden Tiere mit RES-Blockade. Mit zunehmender Verdünnung sinkt auch in beiden Fällen die opsonische Wirkung ab; bei 1:8 ist

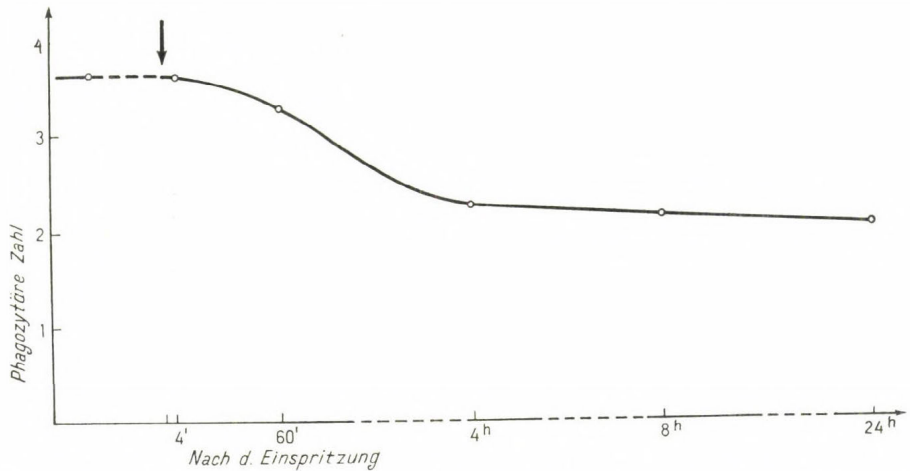


Abb. 2. Veränderungen der Phagozytose (um 4', 60', 4h, 8h u. 24h untersucht) bei einmaliger intravenöser Injektion von 2,0 ml Eisensaccharatlösung

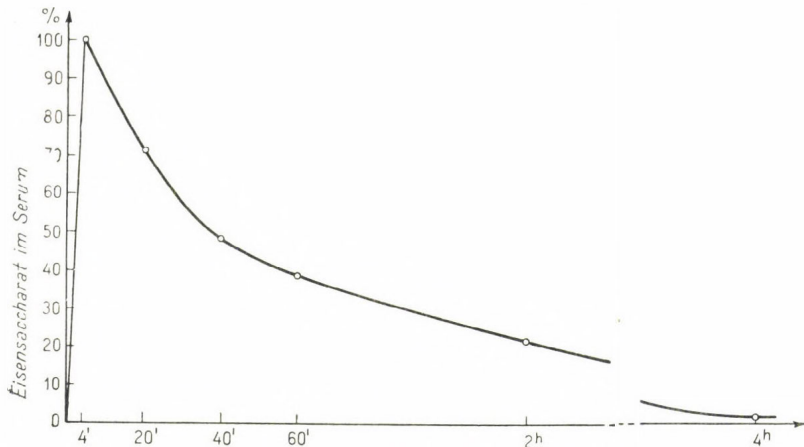


Abb. 3. Verschwinden (Clearance Test) des i. v. injizierten Eisensaccharats aus dem Serum (Photokolorimetrische Bestimmungen)

die opsonische Wirkung der Seren der Versuchstiere mit und ohne RES-Blockade fast gleich, bei 1:32 gleicht sie sich (ebenfalls in beiden Fällen) der Wirkung von 0,85% physiol. Kochsalzlösung an.

In der Versuchsreihe in vitro mit gewaschenen, lebensfähigen Leukozyten von Tieren ohne RES-Blockade stellten wir folgendes fest: bei direkter Behand-

lung der Leukozyten mit einer 50% ES-Lösung kann man bei Verdünnungen von 1:2 bis 1:2048 (Abb. 5) bei den mit unverdünnter ES-Lösung und mit 1:2 verdünnter ES-Lösung behandelten Leukozyten überhaupt keine Phagozytose feststellen, da diese Anzeichen von Schädigung aufweisen. Die Phagozytose ist bei einer Verdünnung von 1:8 ablesbar, ihrem Grade nach erreicht

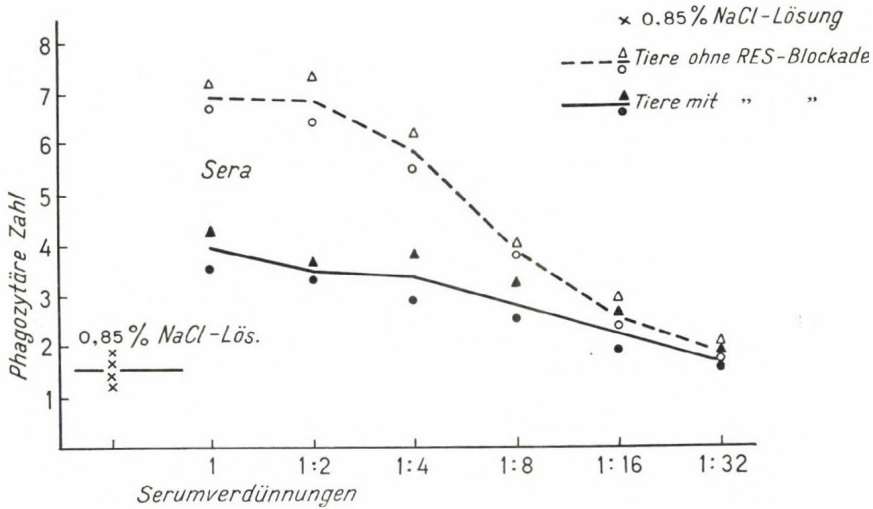


Abb. 4. Kurven der opsonischen Wirkung der Seren von normalen und blockierten Kaninchen

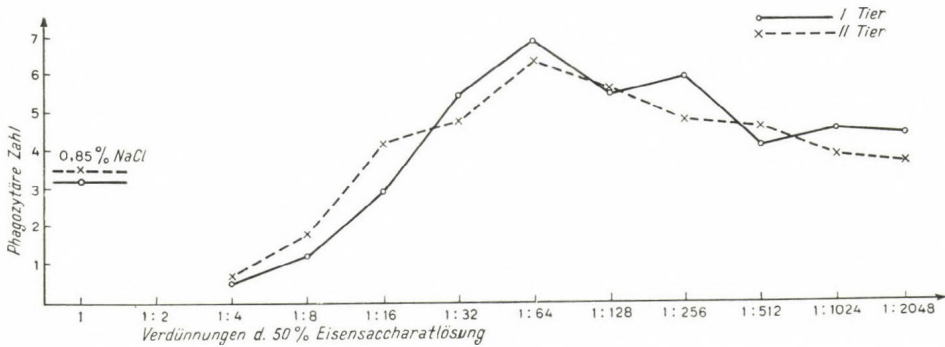


Abb. 5. Direkte Wirkung des Eisensaccharats auf die Leukozyten-Phagozytose

sie die Phagozytose der mit physiolog. Kochsalzlösung behandelten Leukozyten erst bei 1:16. Bei stärkeren Verdünnungen der ES-Lösung (zwischen 1:64 und 1:128 — welches die absolute Konzentration des in das Kaninchenblut eingeführten Eisensaccharates darstellt, d. h. ungefähr 0,16 g % bei Injizieren von 2,0 ml einer 50% Lösung) läßt sich schon eine doppelt so starke Phagozytose feststellen. Bei physiol. Kochsalzlösung ist die Phagozytose —

3,39, bei einer Verdünnung der 50% ES-Lösung von 1:64 durchschnittlich — 6,62. Hier müssen wir erwähnen, daß die Phagozytose isolierter, mit physiol. Kochsalzlösung gewaschener, lebensfähiger Leukozyten von Tieren mit RES-Blockade und solcher ohne Blockade keine besonderen Unterschiede aufweist.

Besprechung der Ergebnisse und Folgerungen

Bei der Zusammenfassung der Ergebnisse muß vor allem die interessante Tatsache der unzweifelhaften Beeinflussung der Leukozyten-Phagozytose durch den funktionellen Zustand des RES unterstrichen werden. Die Verminderung der Leukozyten-Phagozytose, die erst nach der 4. Stunde nach Injizieren von Eisensaccharatlösung feststellbar, die in der 8. Stunde deutlicher ausgeprägt ist (schon 45% unter dem Ausgangsniveau) und die selbst bis zur 24. Stunde andauert, zeigt, daß es sich hier nicht um eine direkte Wirkung des ES auf die Leukozyten handeln kann. Sollte es sich um eine direkte Wirkung handeln, so müßte die Beeinflussung der Phagozytose (Anstieg oder Abfall) viel früher nach dem Injizieren des ES beobachtet werden, nämlich wenn seine Konzentration im Blut (nach unseren photometrischen Untersuchungen) am höchsten ist. Andererseits teilten wir schon mit, daß die benutzte ES-Konzentration nicht nur die Phagozytose in vitro nicht vermindert, sondern sie im Gegenteil um ungefähr 100% über das Ausgangsniveau fördert. Das bedeutet also, man dürfte nicht annehmen, daß die gegebene ES-Konzentration eine toxische Wirkung auf die Leukozyten bzw. ihre Phagozytose ausübe — ähnlich wie verschiedene in höherer Dosis genommene Medikamente. Eine Reihe von Autoren (HEMMELE, 1951; PRIBILLA, 1953; BENACERRAF, STIFFEL und BIOZZI, 1954; ARTEATA und PUCHOL, 1954; JASINSKI und ROTH, 1954; HUTCHINSON, LOWTHER und ALEXANDER, 1954; GAMERDINGER und PIETZONKA, 1956), die die Wirkung verschiedener Eisensaccharate nicht nur vom biologischen und pathophysiologischen, sondern auch vom experimentell-therapeutischen Gesichtspunkt erforschten, haben keinerlei toxische Wirkung bei intravenöser Verabreichung von 3wertigem Eisen in 20- bis 50mal höheren Dosen als den therapeutischen festgestellt. Bei unseren anderen Versuchen (VULCHANOV, 1958) waren bei einer Gesamtdosis von 30 g ES, welches 0,900 g Eisen entspricht, an Kaninchen durch 30 i. v. Injektionen im Verlaufe von 45 Tagen verabreicht, keine Anzeichen von Intoxikationen zu vermerken. Wenn wir die direkte Wirkung des ES auf die Leukozyten bzw. auf ihre Motilität und phagozytäre Aktivität ausschließen, so wird es offensichtlich, daß die Verminderung der Leukozyten-Phagozytose in diesem Falle indirekt erfolgt — durch den von der Blockade veränderten funktionellen Zustand des RES. Es ist bekannt (SILBER, 1946; McMASTER und KIDD, 1937; PFEIFFER und MARX, 1898), daß sich die Produktion der Immunantikörper fast ausschließlich im RES vollzieht — in Milz, Knochenmark und Lymphknoten. Eine Reihe von Untersuchungen (BIELING und ISAAK, 1921; GAY und CLARK, 1924; KOBAYASKI, 1926, u. a.) zeigen, daß die Ausschließung der Wirkung des RES — Exstirpation oder Ligatur der Milz oder Blockierung der RES-Zellen nach verschiedenen Methoden — zur Herabsetzung der Produktion der verschiedenen Arten von Antikörpern führt, was sich aller Wahrscheinlichkeit nach auch auf die phagozytosefördernden Antikörper (Opsonine und Bakteriotropine) beziehen müßte. Über den Einfluß der Makro-

phagen-Blockade auf die Erzeugung der letztgenannten Art von Antikörpern sind uns keine Literaturangaben bekannt. In Verbindung hiermit könnten die Untersuchungen von TSANEVA (1957) erwähnt werden, welche ein Ansteigen der Phagozytose bei »Reizung des RES« bei Silikosekranken feststellten.

In der Annahme, daß als Ergebnis der RES-Blockade eine Herabsetzung der Produktion der verschiedenen Antikörper entsteht, was, wie bereits erwähnt, von einer großen Anzahl Autoren erwiesen wurde, von anderen aber auch (ROSENTHAL und FISCHER, 1922; FRÄNKEL und GRUNNENBERG, 1924; HOWELL und TOWER, 1936) bestritten wird, so müßten wir aber auch den Einfluß eines anderen Umstandes im Auge behalten, nämlich die mit der RES-Blockade eintretenden Veränderungen im funktionellen Zustande und in den Wechselbeziehungen der inkretorischen Drüsen speziell im funktionellen Zustand des sympathiko-adrenalen (CANNON) und vago-insulären (GELLHORN) Systems. Die Wechselbeziehungen zwischen diesen Systemen und ihre regulierende und koordinierende Wirkung gegenüber der phagozytären Aktivität der Leukozyten sind durch eine Reihe von Untersuchungen, besonders durch die Arbeiten von LUDÁNY und seiner Mitarbeiter geklärt (HORVÁTH, LUDÁNY und VAJDA, 1955; KOKAS, LUDÁNY und VAJDA, 1951; LOVERY, LUDÁNY und VAJDA, 1952; LUDÁNY, KOKAS und VAJDA, 1949; LUDÁNY, VAJDA, REVICZKY und SZTANKAY, 1951; LUDÁNY, VAJDA und BACKHAUSZ, 1952; LUDÁNY, VAJDA, HORVÁTH und TÓTH, 1955; LUDÁNY, VAJDA und DÖKLEN, 1957; SZÖKE, LÖVEY, VAJDA und LUDÁNY, 1950, LUDÁNY, 1961). LUDÁNY, KOKAS und VAJDA (1949) nehmen an und späterhin wird es von ihnen auch bewiesen, daß die Nebenniere ein »Prinzip« (oder einige »Prinzipien«) inkretiert, welches durch das Adrenalin oder auf irgendeine andere Weise im Organismus mobilisiert wird und auf die Leukozyten-Phagozytose begünstigend einwirken kann. Daß die Nebenniere tatsächlich dieses phagozytosefördernde »Prinzip« (oder »Prinzipien«) in das Blut inkretiert, beweisen LUDÁNY und seine Mitarbeiter durch Ausschließen der Nebenniere (Ligatur, Exstirpation u. a.), in solchem Falle bleibt die Reizung des Splanchnikus wirkungslos — das »Prinzip« wird nicht in das Blut abgesondert und in der Phagozytose tritt keine Änderung ein).

Im Hinblick auf diese bereits feststehenden Beziehungen zwischen dem funktionellen Zustand der Nebenniere und der phagozytären Aktivität der Leukozyten nehmen wir an, daß es unmöglich wäre, daß die von uns (VULCHANOV, 1958b) bereits in der 30. Stunde nach Injizieren des ES beobachtete, wenn auch noch unbedeutende Anhäufung von ES in der Rinde der Nebenniere sich nicht auf ihre inkretorische und regulatorisch-metabolische Tätigkeit und durch diese wiederum auf die Phagozytose auswirken würde. Das gibt uns Grund zur Annahme, daß auch bei dem weiterhin sich entwickelnden Blockadeprozess im RES bis hinauf zur 30. Injektion mit ES und auch in dem Zeitraum nach Beendigung der Injektionen (mit ES), die Rinde der Nebenniere eine besonders wichtige Rolle spielen wird, zu deren Klärung, wie auch zur Klärung der Rolle des Pankreas (in welchem wir viel später im Zeitraum nach Beendigung der Injektionen mit ES Einschlüsse von ES feststellten) spezielle Untersuchungen erforderlich sind.

Unsere nach diesen Gesichtspunkten betrachteten Ergebnisse gestatten folgende Schlüsse zu ziehen:

1. Während des Blockadeprozesses des RES (bei Kaninchen) mittels Eisensaccharatlösung sinkt die Leukozyten-Phagozytose beträchtlich ab, bis 80% unter das Ausgangsniveau.

2. Bei der von uns benutzten ES-Konzentration ist eine toxische Wirkung desselben ausgeschlossen. Es geht deutlich hervor, daß die verminderte Phagozytose ein Ergebnis des veränderten funktionellen Zustandes des RES ist, wobei aller Wahrscheinlichkeit nach auch die Nebenniere, in welcher Anhäufungen von Eisensaccharat festgestellt wurden, eine gewisse Rolle spielt.

3. Es erweist sich, daß die Verminderung der Leukozyten-Phagozytose bei der RES-Blockade ein Ergebnis der Verminderung der im Serum abgesonderten phagozytosefördernden Antikörper (Opsonine, Bakteriotropine) ist — ein Umstand, der mit der von einigen Autoren festgestellten verminderten Produktion, auch anderer Arten von Antikörpern, bei totaler oder partieller RES-Blockade im Einklang steht. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist diese Herabdrückung der Phagozytose auch ein Resultat der verminderten oder unterbrochenen (infolge der RES-Blockade) Ausscheidung des von LUDÁNY, KOKAS und VAJDA (1949) festgestellten, von der Nebenniere inkretierten, phagozytosefördernden »Prinzips«.

Als ergänzende Illustration zur vorliegenden Arbeit möchten wir auch Bilder von histologischen Präparaten der Organe derselben Tiere, deren Leukozyten-Phagozytose untersucht worden war, demonstrieren (Abb. 6 bis 17). Es wurden je 2 Versuchstiere 5 Stunden und 30 Stunden nach der 1. Injektion, nach der 13., 20., und 30. Injektion und am 30., 45., 90., 120. u. 180. Tage nach Beendigung der Injektionen mit Eisensaccharatlösung getötet. Eine ausführliche Aufstellung der Befunde ist in unserer Arbeit »Histomorphologische Beobachtungen über die Dynamik der Ablagerung und Ausscheidung des Eisensaccharats bei RES-Blockade« in bulgarischer Sprache publiziert werden, (VULCHANOV, 1958a).

LITERATUR

- ARTEATA, J., PUCHOL, J. (1954) *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, **221**, 387.
 BENACERRAF, B., STIFFEL, C., BIOZZI, G. (1956) *C. R. Soc. Biol.*, **50**, 1161.
 BIELING, R., ISAAK, S. (1921) *Z. ges. exp. Med.*, **25**, 1.
 FRAENKEL, E., GRUNNENBERG, K. (1924) *Z. ges. exp. Med.*, **41**, 581.
 GAMERDINGER, G., PIETZONKA, H. (1956) *Z. ges. exp. Med.*, **128**, 148.
 GAY, F., KLARK, A. (1924) *J. A. Med. Ass.*, **83**,
 GERARD, P., CORDIER, P. (1934) *Z. Zellforsch.* **21**, 1.
 HAGERS (1949) *Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, Springer, **1**, 1273.
 HEMMELER, C. (1951) *Metabolisme du fer*. Paris.
 HORVÁTH, G., LUDÁNY, G., VAJDA, GY. (1955) *Arch. int. Pharmacodyn.*, **100**, 357.
 HOWELL, E., TOWER, L. (1936) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **23**, 192.
 HUTCHINSON, H. E., LOWTHER, C. P., ALEXANDER, W. D. (1954) *J. Clin. Pathol.*, **7**, 281.
 ISCHIKAWA, K. (1954) *Tohoku Med. J.*, **50**, 502.
 JASINSKI, R., ROTH, C. (1954) *Larvierte Eisenmangelkrankheiten*. Basel, Schwalbe.
 KOBAYASHI, K. (1926) *C. R. Soc. Biol.*, **14**,
 KOKAS, F., LUDÁNY, G., VAJDA, GY. (1951) *Quart. J. Exp. Physiol.*, **36**, 89.
 LOVERY, E., LUDÁNY, G., VAJDA, GY. (1952) *Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch.*, **4**, 37.
 LUDÁNY, G. (1961) *Symp. Biol. Hung.* **2**, 63.
 LUDÁNY, G., KOKAS, F., VAJDA, GY. (1949) *Acta Hung. Physiol.*, **2**, 4.
 LUDÁNY, G., VAJDA, GY., REVICZKY, E., SZTANKAY, CS. (1951) *Acta Neurovegetativa*, **2**, 263.
 LUDÁNY, G., VAJDA, GY., BACKHAUSZ, R. (1952) *Arch. int. Pharmacodyn.*, **89**, 279.
 LUDÁNY, G., VAJDA, GY., HORVÁTH, G., TÓTH, E. (1955) *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, **7**, 431.
 LUDÁNY, G., VAJDA, GY., DÖKLEN, A. (1957) *Experientia*, **13**, 410.

- McMASTER, P., KIDD, J. (1937) *J. Exp. Med.*, **66**, 73.
- Мечников, И. И. (1952) Собрание сочинений, Москва, **7**.
- PFEIFFER, R., MARX, R. (1898) *Z. Hyg.*, 27.
- PRIBILLIA, W. (1953) *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, **217**, 508.
- ROSENTHAL, F., FISCHER, V. (1922) *Klin. Wschr.*, **1**, 2265.
- SzóKE, A., LöVEY, E., VAJDA, Gy., LUDÁNY, G. (1950) *Wien. Klin. Wschr.*, **62**, 42.
- ЦАНЕВА, Н. (1957) *Труд. Инст. Трудова Хуз.*, **4**, 105.
- VULCHANOV, V. H. (1950) *Bull. Inst. Biol. Bulg. Acad. Sci.*, **1**, 364.
- VULCHANOV, V. H. (1954a) *Bull. Inst. Biol. Bulg. Acad. Sci.*, **5**, 411.
- VULCHANOV, V. H. (1954b) *C. R. Acad. Sci. Bulg.*, **7** (2), 53.
- VULCHANOV, V. H. (1957) *C. R. Acad. Sci. Bulg.*, **10** (6), 71.
- VULCHANOV, V. H. (1958a) *Bull. Inst. Biol. Bulg. Acad. Sci.*, **9**, 235.
- VULCHANOV, V. H. (1958b) *Bull. Inst. Biol. Bulg. Acad. Sci.*, **9**, 247.
- WEISS, S., SÜMEGI, S. (1925) *Wien. Arch. Klin. Med.*, **10**, 457.
- Зильбер, Л. А. (1958) Основы иммунологии, Москва.

Abb. 6. Milz — nach der 13. Injektion von ES. Gesamte rote Pulpa fast gleichmäßig mit Zell-Agglomeraten, durch ES-Granula überladen, übersät. Ungefärbtes Präparat. (80×)

Abb. 7. Milz — 120 Tage nach Beendigung der Injektionen. Agglomerate gröber, kondensierter, vom umgebenden Gewebe abgegrenzt. Ungefärbtes Präparat. (80×)

Abb. 8. Leber — 30 Tage nach Beendigung der Injektionen von m. ES. Verhältnismäßig große, mit ES beladene Leberzellen-Agglomerate. Ungefärbtes Präparat. (80×)

Abb. 9. Leber — 180 Tage nach Beendigung der Injektionen von ES. Intrazelluläre ES-Einschlüsse, mit ES beladene Zellagglomerate, zur Peripherie der Lobuli hin verschoben in Richtung auf die interlobulären Gefäßspalten. Ungefärbtes Präparat. (80×) Hier möchten wir besonders auf den Transformationsprozeß der ES-Einschlüsse in der Leber aufmerksam machen: Vergrößerung, Umgruppierung und »Verschiebung« der ES-Granuli aus den zentralen Leberzellen der Lobuli in Richtung der interlobulären Gefäßspalten. Das veranlaßt uns zu der Annahme, daß die Eliminierung des in der Leber des Kaninchens deponierten ES außer durch die anderen für die Eliminierung bekannten Wege, ebenfalls durch die Lymphgefäße und Gallenkanälchen erfolgt.

MAKROPHAGEN UND PHAGOZYTÖSE

II. Internationales Histologensymposium,
Budapest, September 1959



1961

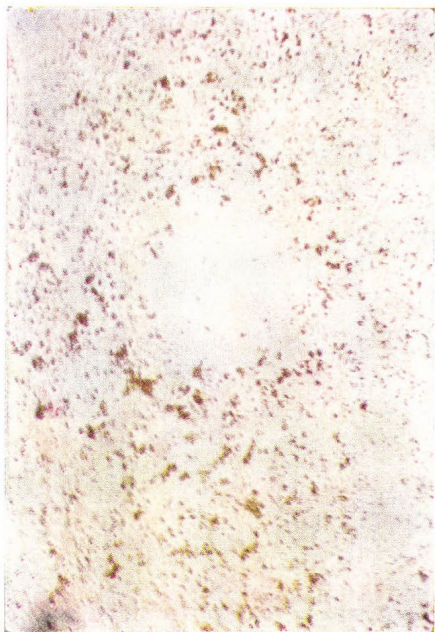


Abb. 6

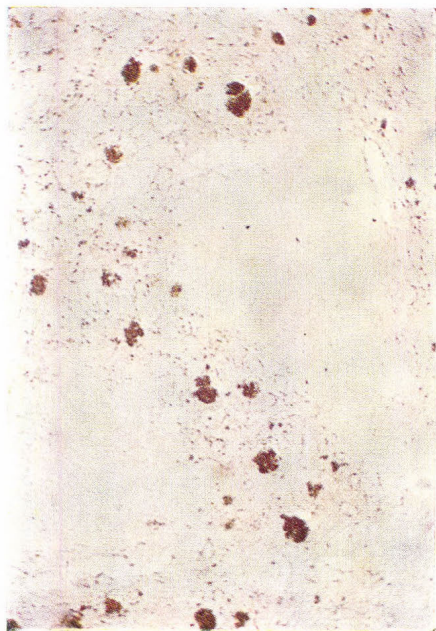


Abb. 7

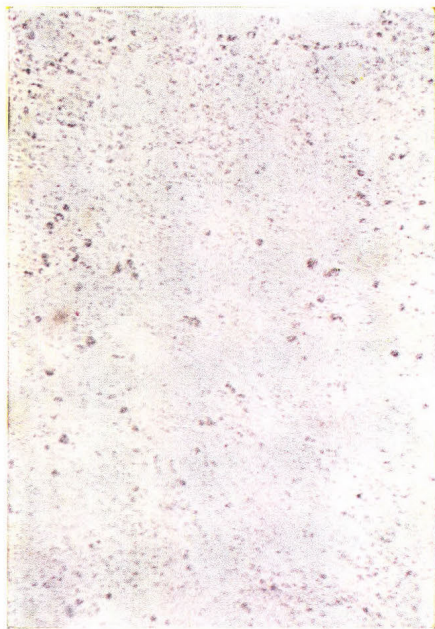


Abb. 8

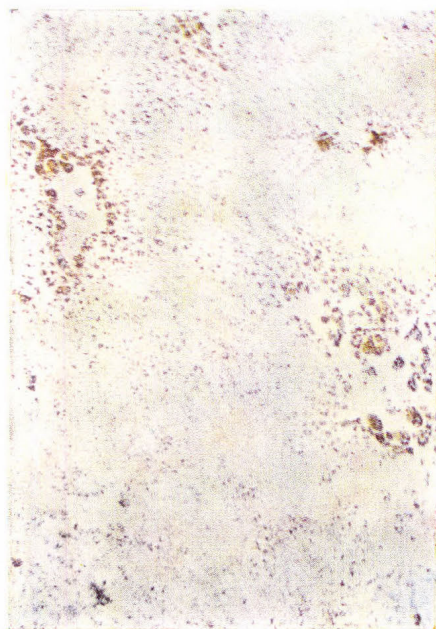


Abb. 9

Abb. 10. Milz — nach der 13. Injektion von ES. Beladung m. ES gleichmäßig, fast ausschließlich intrazellulär. Im unteren linken Winkel Megakariozyt. Haematoxylin-Eosin. (480×)

Abb. 11. Leber — nach der 20. Injektion von ES. Fast alle Kupfferschen Sternzellen intensiv mit ES beladen, gequollen, der Kern auf eine Seite abgeglitten. Feine ES-Granula auch in den Leberzellen. Haematoxylin-Eosin. (1000×)

Abb. 12. Leber — 90 Tage nach Beendigung der Injektionen. In den Leberzellen grobe ES-Granula. Mehrzahl der Kupfferschen Sternzellen frei von ES-Einschlüssen. Haematoxylin Eosin. (1000×)

Abb. 13. Mesenterial-Lymphknoten — 30 Tage nach Beendigung der Injektionen. Intensiv m. ES beladene Zell-Agglomerate. Haematoxylin-Eosin. (800×)

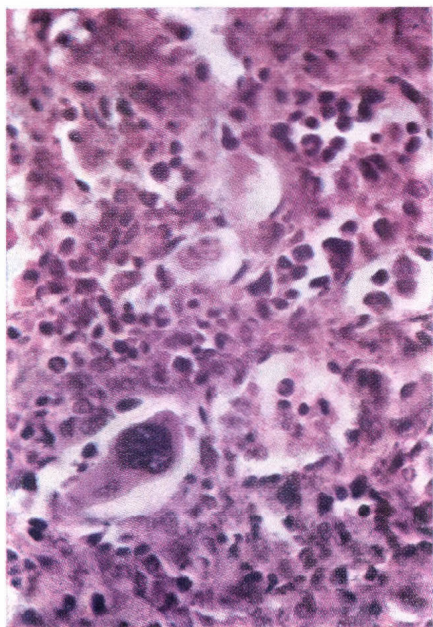


Abb. 10

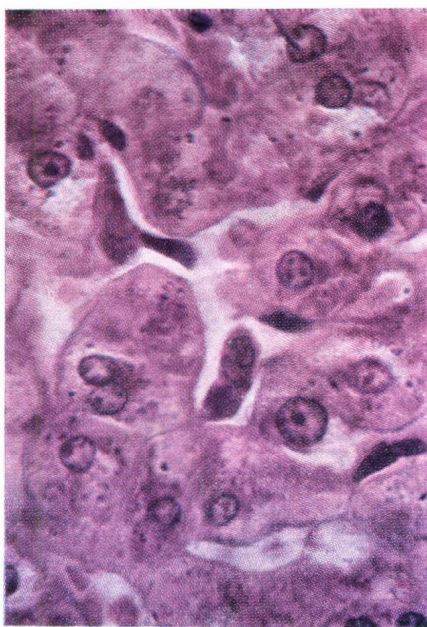


Abb. 11.

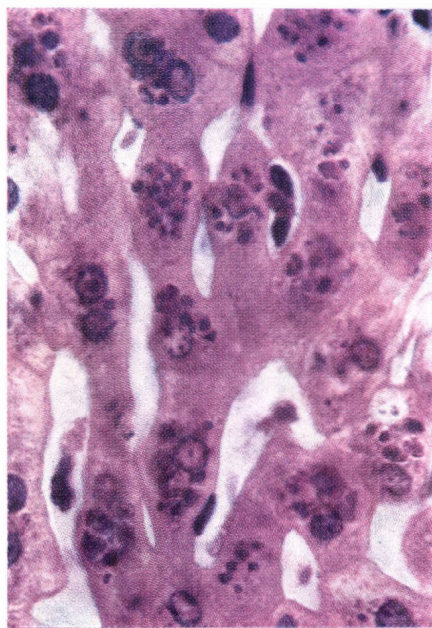


Abb. 12

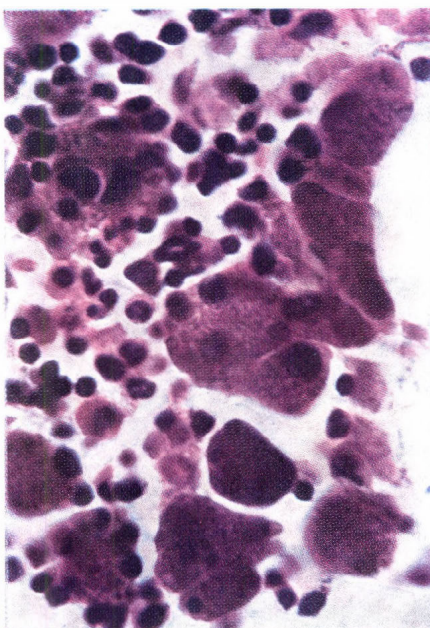


Abb. 13

Abb. 14. Knochenmark — 180 Tage nach Beendigung der Injektionen. Abgrenzung und Resorption der mit ES-Granula beladenen Zellagglomerate. In den regenerierten retikulären und histiozytischen Elementen keine ES-Einschlüsse. Ungefärbtes Präparat. (480×)

Abb. 15. Nebenniere — nach der 13. Injektion von ES. Feinkörnige Anhäufungen, kleine Agglomerate von ES-Granula, vorwiegend in den Zellen des interstitiellen Bindegewebes, seltener in den Epithelzellen der Acini. Ungefärbtes Präparat. (480×)

Abb. 16. Niere — 90 Tage nach Beendigung der Injektionen von ES. Einschlüsse in den Zellen des intercanaliculären Bindegewebes und in den Blutgefäß-Endothelien. Ungefärbtes Präparat. (480×)

Abb. 17. Omentum majus — 180 Tage nach Beendigung der Injektionen von ES. Ungeheure Massen fast gleichförmiger, eng nebeneinanderliegender Agglomerate von ES-Granula, abgelagert in den Endothelien der Omentum-Venülen und -Arteriolen und im Reticulum des lockeren Bindegewebes, auch extrazellulär. Ungefärbtes Präparat. (80×)

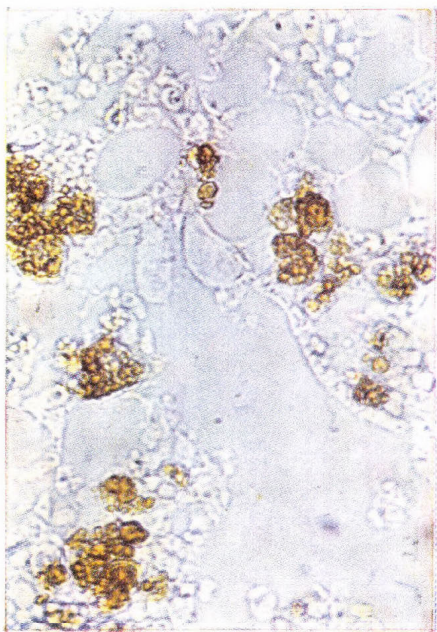


Abb. 14



Abb. 15



Abb. 16



Abb. 17

PROBLEME DER PHAGOZYZTOSE VON MIKROPHAGEN

G. LUDÁNY

II. CHIRURGISCHE KLINIK UND
INSTITUT FÜR PATHO-PHYSIOLOGIE DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Seit der Entdeckung **METSCHNIKOFFS** (1892) hat die Lehre von der Phagozytose immer größeren Umfang angenommen, so daß man geradezu von der Entwicklung eines bedeutsamen Wissenschaftszweiges sprechen kann. Diese rasche Entwicklung wurde in hohem Maße durch den Umstand begünstigt, daß die im Organismus vor sich gehende Phagozytose mit einer ganzen Reihe praktischer, hauptsächlich medizinischer Beziehungen zusammenhängt. Es unterliegt keinem Zweifel, daß es sich hier um einen wichtigen Faktor der Resistenz des Organismus handelt. Der Umstand, daß die Phagozytose der mobilen Zellelemente, der Mikrophagen, der Granulozyten, bis zu einem gewissen Grade früher geklärt werden konnte, beruht darauf, daß die Untersuchungsmethoden frühzeitiger entwickelt wurden. Diese *in vivo* und *in vitro* durchführbaren einfacheren Verfahren ermöglichten die frühzeitigere Klarstellung der Fragen.

In den letzten Jahrzehnten haben sich viele Forscher mit der Einverleibungstätigkeit der Mikrophagen beschäftigt. Es ist unmöglich, die aufgetauchten, teils schon gelösten, teils noch nicht geklärten Probleme im Rahmen eines kürzeren Vortrags erschöpfend zu besprechen. Um dennoch ein möglichst umfassendes Bild zu geben, stehen zwei Wege zur Verfügung. Einer würde darin bestehen, aus der großen Menge der Ergebnisse und Probleme, eine Reihe der wichtigeren aufzuzählen. Diese kurze, gleichsam skizzenhafte Darstellung des Materialkomplexes wäre indessen nicht zweckentsprechend, weil sie zur Verzettlung führt und ermüdend wirkt. Wir wählen den anderen Weg, indem wir einige aktuelle und im Vordergrund der Forschung stehende Kapitel dieses Themas hervorheben. Wir bitten um Ihre Nachsicht, wenn wir von den in Frage kommenden Problemen vor allem solche erörtern, bei denen wir über eigene Erfahrungen verfügen. Dies geschieht auch deshalb, weil wir dieses Material am besten beherrschen und daher die damit zusammenhängenden neueren Gesichtspunkte besser darzulegen vermögen.

Innerhalb der gegebenen Grenzen wollen wir uns im folgenden mit den nachstehenden, die Phagozytose der Mikrophagen betreffenden Fragen befassen, u. zw. mit ihren Beziehungen:

1. zum Stoffwechsel,
2. zum Nervensystem,
3. ihrer hormonalen Regulation und
4. den mit der Entzündung zusammenhängenden Fragen.

Es sei vorausgeschickt, daß wir die eigenen Untersuchungen teils mit den Granulozyten des kreisenden Blutes, teils mit den unter der Wirkung von steriler Bouillon nach 6 Stunden in die Bauchhöhle ausgewanderten sog. »Reizleukozyten« vorgenommen haben. Unter diesen Bedingungen bestand das zytologische Bild bei Ratten zu 85% aus polymorphkernigen Granulozyten. Unter den mononukleären Zellen waren 10% Lymphozyten und 5% Monozyten anzutreffen. Bei unseren Untersuchungen wurde ausschließlich die Phagozytose der polymorphkernigen Granulozyten bewertet.

Phagozytose und Stoffwechsel

Schon METSCHNIKOFF (1883) war der Meinung, daß die Bakterienphagozytose der Granulozyten auf aktiver Zelltätigkeit beruht. Es dauerte indessen nahezu ein halbes Jahrhundert, bis diese Zusammenhänge systematisch untersucht werden konnten. Hauptsächlich unter der Wirkung der klassischen Feststellungen von RHUMBLER (1910), HAMBURGER (1912), LOEB (1924), HÖBER (1923), PONDOR (1927) und FENN (1922—1923) herrschte in den ersten fünfzig Jahren der Phagozytoseforschung die Auffassung vor, daß der Prozeß von physikalischen, hauptsächlich von Oberflächenfaktoren determiniert wird. Die Ansicht kam auch noch in der Monographie von MUDD (1934) sowie in der neueren monographischen Zusammenfassung von BERRY und SPIESS (1949) zum Ausdruck. Als erste wiesen dann BALDRIDGE und GÉRARD (1933) nach, daß bei der Phagozytose der O_2 -Verbrauch der Leukozyten zunimmt, eine Tatsache, die seither von mehreren Autoren bestätigt wurde. Zugleich vermehrt sich auch die Milchsäureproduktion der Zellen, was hauptsächlich an den im Blut zirkulierenden Zellen gut nachgewiesen werden kann, weniger an Exsudatleukozyten, weil bei diesen die normale Glykolyse an und für sich stärker ist (BECKER, MUNDER und FISCHER, 1958). Auf Grund verschiedener in den Granulozyten nachgewiesener Fermente und intermediärer Kohlenhydratstoffwechselprodukte konnte als wahrscheinlich angenommen werden, daß die mit der Phagozytose einhergehende aktive Zellfunktion in engem Zusammenhang mit dem Kohlenhydratstoffwechsel steht. Für diese Auffassung zeugen auch die Ergebnisse unserer in den letzten Jahren mit den verschiedensten Biokatalysatoren und Fermentgiften durchgeführten Untersuchungen (LUDÁNY, PERÉNYI, SOÓS und VAJDA, 1955, 1958). So vermochten wir festzustellen, daß die Bakterienphagozytose von Glutathion, 2—3-di-Mercaptopropanol (BAL), Cystamin, Cysteamin sowie Manganchlorid gesteigert, dagegen von Monojod- und Monifluoressigsäure, 2-4-di-Nitro-phenol-Na, Brilliumnitrat, KCN, H_2S , di-Isopropylfluorophosphat (DFP), Na-selenit, p-Chlormercuribenzoat und NaN_3 auch in niedrigen Konzentrationen gehemmt wird. Dasselbe ergaben auch unsere mit Phlorrhizin und dl-Alanin vorgenommenen Untersuchungen (LUDÁNY, DÖKLEN und TÓTH, 1957).

Unsere Versuche mit Zytostatika führten zu dem Resultat, daß die Bakterienaufnahme der Leukozyten von den in der Therapie benutzten Präparaten: Colchicin, Demecolein, von Stickstofflost-Derivaten, wie Mitomen und Degranol, weiter von Mannit-Myleran, Na-maleinat, in hoher Verdünnung in vitro gehemmt wird (LUDÁNY, VAJDA, HADNAGY, HARMOS und HADHÁZY 1959). Interessant ist die Colchicinwirkung. Colchicin, wie bekannt, wirkt auf einige Muskelfermente. Nach den Untersuchungen von LETTRÉ und FRITSCHÉ

(1951) lähmt die Substanz die ATP-ase und das Kreatinphosphorsäure spaltende Ferment. Je nach der Verdünnung tritt in hoher Konzentration nach anfänglicher Hemmung ein gesteigerter Effekt in Erscheinung.

Die inverse, diphasische Wirkung kennen wir auch in anderem Zusammenhang, z. B. wurde sie bei der Atmung der Hefepilze nachgewiesen (KELENTÉY).

Mehrere Autoren haben gezeigt, daß die alkalische und saure Phosphataseaktivität der Granulozyten bei der Phagozytose zunimmt. Im Zusammenhang damit wird die Glykolyse lebhafter und der Glykogengehalt der Zellen niedriger (DELAUNAY, PELLETIER und HÉNON, 1958; LÉBRUN und DELAUNAY,

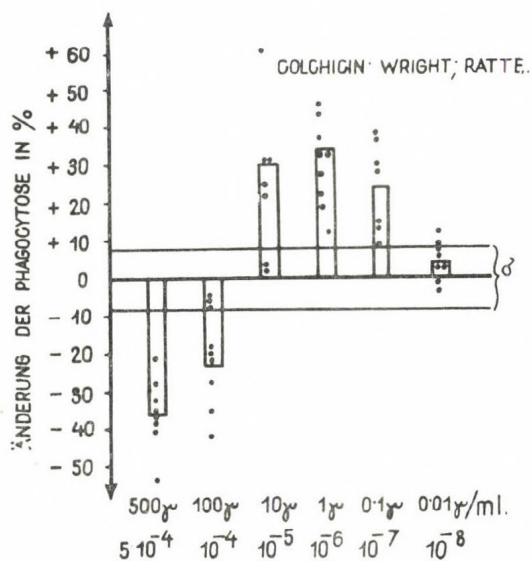


Abb. 1. Die Wirkung von Colchicin auf die Phagozytose der Leukozyten in vitro

1951; VAJDA und FONYÓDI, 1959; BECKER, MUNDER und FISCHER, 1958; BAZIN, DELAUNAY und AVICE, 1953). Es sind noch weitere Angaben über die Beziehung zwischen Stoffwechsel und Phagozytose bekannt (KÖHLER, BAUER und MÜLLER, 1951). Untersuchungen über die Speicherung des RES sprechen auch in diesem Sinne (JANCsó, 1929, 1931). Diese Auffassung wird gleichfalls durch unsere neue Beobachtung bei Azetämie unterstützt (LUDÁNY, VAJDA, DÉSI und BORVENDÉG, 1961).

Wie erwähnt, spielen naturgemäß bei dem Prozeß auch physikalische Wirkungen eine entscheidende Rolle, was nicht nur aus den früheren klassischen Feststellungen, sondern auch aus neueren Beobachtungen hervorgeht. In diesem Sinne sprechen die neuesten interessanten Untersuchungen von DELAUNAY, PELLETIER und HÉNON (1958) über die nicht spezifischen Opsonine, weiter die älteren Befunde von KANAI (1923). Beweis sind auch die Angaben von FRITZE (1949, 1950, 1958). Es wurde bestätigt, daß sich die elektrische Ladung der weißen Blutzellen auf ihre Tätigkeit auswirkt. Durch die zunehmende negative Ladung der Zellen wird die Oberflächenspannung herabgesetzt,

dadurch die Pseudopodiumbildung und Amöboidbewegung und damit die Phagozytose erleichtert. Auf diese Weise läßt sich die lebhaftere Tätigkeit der reiferen älteren Granulozyten erklären. Der phagozytosefördernde Effekt der Hyaluronidase hängt mit ähnlichen Oberflächenwirkungen zusammen. Das Ferment depolymerisiert die Hyaluronsäure, die Viskosität des Plasmas nimmt ab, und dies begünstigt die Phagozytose. Das konnte auch mit Elektronenmikroskop verfolgt werden (GUBA und LUDÁNY, 1960). Verschiedene Verbindungen, die eine der Carbonylgruppe benachbarte Endiolgruppe enthalten, wie Ascorbinsäure, Dihydroxymaleinsäure, Rhodizonsäure usw. und die Hyaluronsäure depolymerisieren, wirken gleichfalls steigernd auf die Bakterienphagozytose der Leukozyten (LUDÁNY, PERÉNYI und VAJDA, 1955; LUDÁNY, ORBÁN, PERÉNYI und VAJDA, 1961; LUDÁNY, PERÉNYI und VAJDA, 1958; LUDÁNY, ORBÁN und VAJDA, 1952). Auf die Rolle physikalischer Effekte weist auch die von WOOD (1946) beschriebene Oberflächenphagozytose hin, bei der die an sich schwerer eintretende Phagozytose (z. B. bei verkapselten Mikroorganismen) durch Oberflächenwirkungen ermöglicht wird. Unsere Beobachtungen über die Phagozytose der Granulozyten im Depotblute der Milz sprechen in gleichem Sinne. Die im Organ stagnierenden Leukozyten sind reifer, segmentierter; ihre osmotische Resistenz ist vermindert. Die elektrische Oberflächenladung der Zellen ist laut FRITZE (1949, 1950, 1958) gesteigert, wodurch die Pseudopodienbildung und dadurch ihre Freßtätigkeit begünstigt wird (LUDÁNY, RIGÓ, VAJDA und VULCHANOV, 1960).

Die erste besprochene These zusammenfassend, darf festgestellt werden, daß bei der Phagozytose der Mikrophagen neben physikalischen, vor allem Oberflächenfaktoren, auch der Zellstoffwechsel in entscheidender Weise beteiligt ist. Die aktive Freßtätigkeit der Leukozyten steht in erster Linie mit den Kohlenhydratstoffwechselprozessen in Beziehung, die einen nahen Zusammenhang mit den im Muskel und in der Darmschleimhaut vor sich gehenden biochemischen Prozessen zeigen. Neben dieser Feststellung müssen wir uns vor Augen halten, daß die in den Zellen stattfindenden Stoffwechselprozesse und die an der Oberfläche vor sich gehenden biophysikalischen Erscheinungen — und das muß stark betont werden — in engster Wechselwirkung miteinander stehen.

Phagozytose und Nervensystem

Im Gegensatz zu PAPILIAN und COMSA (1930) haben BELÁK und GORECZKY (1935) nachgewiesen, daß die phagozytosefördernde Fähigkeit des Serums von Ephedrin gesteigert, dagegen von Pilocarpin herabgesetzt wird. In den letzten 20 Jahren haben wir zahlreiche Mitteilungen über die Zusammenhänge zwischen dem Nervensystem und der Phagozytose der Granulozyten veröffentlicht. Unsere (LUDÁNY, BERTA und GYÖRI, 1938) Versuche, in denen wir zuerst eine direkte Nervenwirkung untersuchten, ergaben, daß die phagozytosefördernde Fähigkeit des Serums durch Reizung des N. splanchnicus reversibel erhöht und durch Vagusreizung gesenkt wird.

Der erstere Effekt kann mit Sympathikolytika, der letztere mit Parasympathikolytika aufgehoben werden. Die Wirkung ist stets dieselbe, wie immer auch die sympathische oder parasympathische Erregung im Organismus ausgelöst wird. So wird die Phagozytose bei Asphyxie (LUDÁNY, BERTA und GYÖRI, 1938), Schmerzreiz (LUDÁNY, RÉCZEY und VAJDA, 1950) durch die vom

Sinus caroticus herausgelöste Pressorwirkung (LUDÁNY, 1950), bei psychischer Erregung [Schreck, Angst (LUDÁNY, HADNAGY und ZSIRAI, 1951)] Pneumothorax (LIPSIC, 1951) Blutverlust (HÜTTL, LUDÁNY und VAJDA, 1950) nach Arbeitsleistung usw. lebhafter. Diese Wirkung des vegetativen Nervensystems auf die Phagozytose der Mikrophagen kann mit verschiedenen Phenothiazinderivaten besonders prägnant untersucht werden (LUDÁNY, VAJDA,

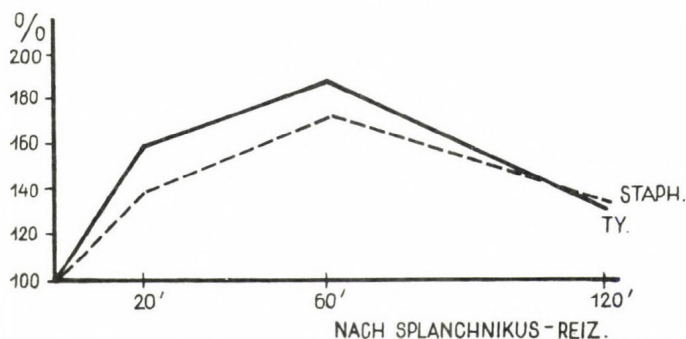


Abb. 2. Die Wirkung vom Splanchnicus-Reiz auf die phagozytosefördernde Fähigkeit des Serums beim Hund

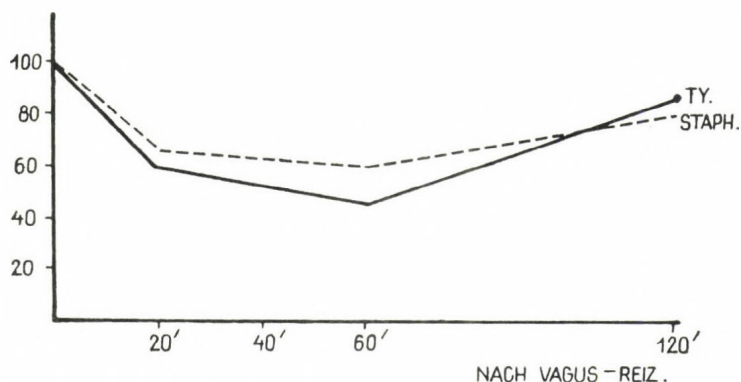


Abb. 3. Die Wirkung vom Vagus-Reiz auf die phagozytosefördernde Fähigkeit des Serums beim Hund

DÖKLEN und LI BOK NAM, 1959). Nach unseren Beobachtungen üben neurale Mediatorstoffe in vitro keine unmittelbare Wirkung auf die Phagozytose aus; sie wirken lediglich im Organismus. Man kann auch mit der Phagozytose zusammenhängende bedingte Reflexe ausbauen (HADNAGY und KOVÁCS, 1954). Die Nervenwirkungen sind von komplexer Natur. Nach ihrem Zustandekommen verändern sich die physikalisch-chemischen Eigenschaften und die Zusammensetzung des Blutplasmas in einer Weise, welche die Phagozytose mehr oder weniger begünstigt. Die Veränderungen können durch die Ionenzusammensetzung, Eiweißfraktionen, Lipide, Blutzucker, Redox- und andere Substanzen entstehen. Die Nerveneffekte wirken indessen nicht nur auf die

phagozytosefördernde Fähigkeit des Serums, sondern auch auf die phagozytierenden Mikrophagen selber (LUDÁNY, VAJDA, DÖKLEN und LI BOK NAM, 1959; LUDÁNY, VAJDA und ERDŐS, 1951; LUDÁNY, VAJDA, REVICZKY und SZTANKAY, 1951; SZŐKE, LÖVEI, VAJDA und LUDÁNY, 1950; GORECZKY, VAJDA und BAUMANN, 1959; VAJDA und FONYÓDI, 1960). Nach unseren neuen Untersuchungen mit CSEH wird durch eine sympathische Erregung auch der Properdingehalt des Serums gesteigert; es ist wieder aus jüngsten Beobachtungen bekannt, daß Properdin und Phagozytose engere Beziehungen besitzen.

Einige Autoren schreiben gewissen Teilen des Zentralnervensystems eine stärkere Funktion in der Phagozytentätigkeit zu (BENETATO, OPRISU und BACIU, 1947). In bezug auf das RES konnte diese von TÖRÖ (1953) und Mitarbeitern (CSABA, NIEDERMANN und RAPPAY, 1954; CSABA und RAPPAY, 1955, 1957) nicht bestätigt werden. Weitere einschlägige Untersuchungen wären noch wünschenswert.

Unsere Ergebnisse stimmen mit zahlreichen Resultaten anderer Autoren überein; letztere bestärken teils die Grunderscheinung, teils führen sie zu weiteren Erkenntnissen. Von diesen Autoren seien vor allem GOLODETZ und PUTSCHKOW (1939, 1945), ISRAELSON (1940), ADO (1952), BENETATO, OPRISU und BACIU (1947), HADNAGY und KOVÁCS (1954), VULCHANOV und ROVSCHOKLIEV (1956), LOUMOS (1952), OKINAKA (1952) und SILBER (1948) erwähnt. Über die Phagozytose des retikuloendothelialen Systems teilten TÖRÖ (1953), CSABA, NIEDERMANN und RAPPAY (1954), CSABA und RAPPAY (1955, 1957) Resultate mit, die mit den schon erwähnten Befunden im Einklang stehen.

Die durch Nervenwirkung hervorgerufenen Phagozytoseänderungen stehen in Einklang mit der bekannten Auffassung von HOFF über die vegetative Gesamtumschaltung.

Über die Nervenwirkungen auf die Phagozytose der Mikrophagen kann zusammenfassend festgestellt werden, daß *die Zellenfunktion im Organismus durch die erhöhte Tätigkeit des sympathiko-adrenalen Systems gefördert und dagegen die des vago-insulären gehemmt wird. Die Wirkungen sind reversibel und hängen teilweise mit der phagozytosefördernden Fähigkeit des Blutplasmas zusammen, teils sind sie direkt auf die phagozytierenden Zellelemente gerichtet.*

Hormonale Regulation der Phagozytose

Mit den Beziehungen der Mikrophagenphagozytose zu den innersekretorischen Drüsen haben sich zahlreiche Forscher beschäftigt. Auf die mit der Nebenniere zusammenhängenden Verhältnisse wurde zuerst von BLANCHARD (1931) hingewiesen; nach Exstirpation der Nebennieren läßt die Freßtätigkeit nach. Dieser Zustand kann mit Hilfe wirksamer Rindenextrakte abgewehrt werden. Noch vor Jahren teilten wir (KOKAS, LUDÁNY und VAJDA, 1951) mit, nach direkter elektrischer Reizung des N. splanchnicus erscheine in der Nebennierenvene ein Prinzip, von dem die Phagozytose der Granulozyten angeregt wird. Nach unseren Feststellungen ist diese Substanz weder mit Adrenalin noch mit den damals bekannten Rindenhormonen identisch. Nach Entdeckung der Glycocorticoide wiesen wir als erste nach, daß die normale Phagozytose der Granulozyten von den erwähnten Hormonen und naturgemäß von ACTH verändert wird (LUDÁNY, VAJDA, BACKHAUSZ, 1952; LUDÁNY, VAJDA, TÓTH,

1953). Dieselben Resultate wurden nach längerer Verabreichung des Hormons von CREPEA, MAGIN, SEASTONE (1951) bei der Immunphagozytose erzielt. Der Effekt ist stark von der angewandten Dosis abhängig (HORVÁTH, LUDÁNY und VAJDA, 1953, 1955; LUDÁNY, VAJDA, HORVÁTH und

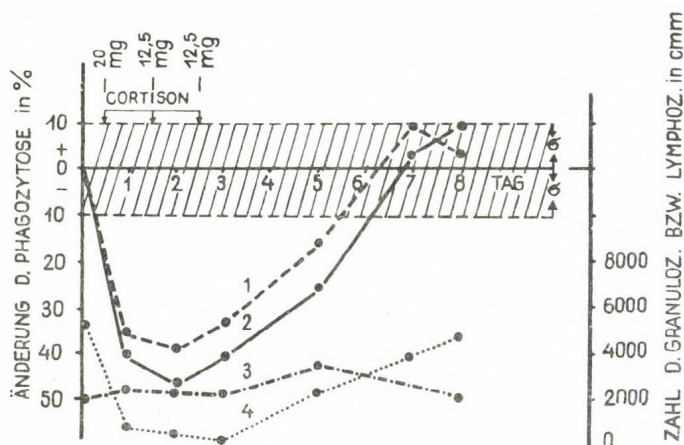


Abb. 4. Die Wirkung von Cortison (i. m.) auf die Zahl und Phagozytose der Leukozyten bei Kaninchen; 1 = Typhusphagozytose; 2 = Staphylococcusphagozytose; 3 = Granulozyten; 4 = Lymphozyten

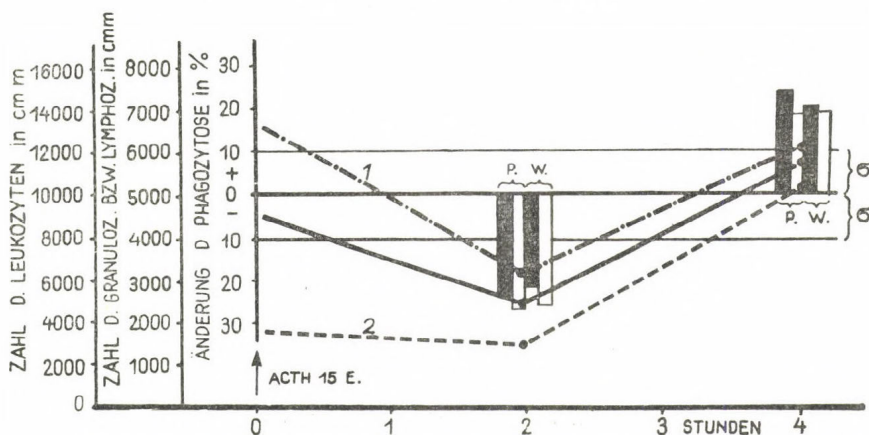


Abb. 5. Die Wirkung von ACTH (i. m.) auf die Zahl und Phagozytose der Leukozyten. Helle Säulen: Staphylococcus-Phagozytose; dunkle Säulen: Typhus-Phagozytose. 1 = Lymphozyten; 2 = Granulozyten; 3 = Leukozyten. P = nach Platonow—Ludány—Vajda; W = nach Wright

TÓTH, 1955; LUDÁNY, VAJDA und DÖKLEN, 1957). Eine höhere pharmakologische Dosis bewirkt eine beträchtliche Senkung der Freßtätigkeit (Abb. 4). Die nach Anwendung von Cortison beobachteten, klinisch unerwünschten Symptome können zum Teil darauf zurückgeführt werden. Nach Anwendung einer kleineren physiologischen Dosis nimmt die Phagozytose

der Mikrophagen zu, wie das CRABBÉ (1956) bei den pleuralen Makrophagen nach Cortisonverabreichung beobachten konnte. Die wasserlöslichen Glycocorticoide ermöglichten die genauere Untersuchung des Effektes. Wir vermochten festzustellen, daß die Rindenhormone über einen zellulären Angriffspunkt verfügen. Die Phagozytose der Zellen wird von ihnen in

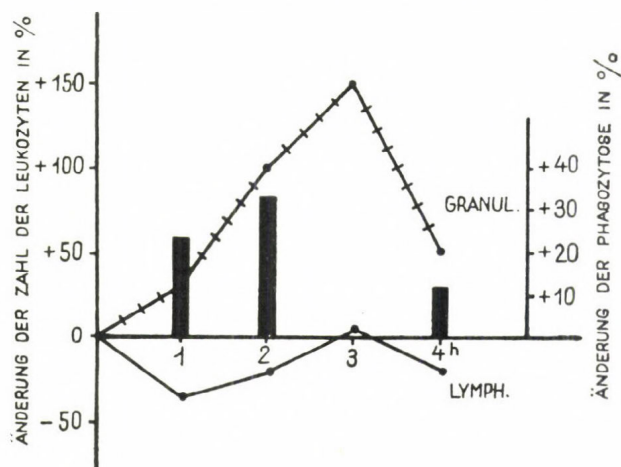


Abb. 6. Die Wirkung von ACTH (15 E i. m.) auf die Zahl und Phagozytose der Leukozyten beim Kaninchen

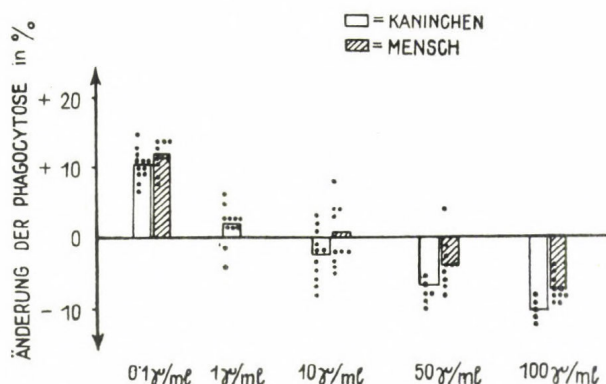


Abb. 7. Die Wirkung von Prednisolon-Na-Succinat auf die Phagozytose der Leukozyten in vitro

in vitro in niedriger Konzentration gesteigert, in hoher (LUDÁNY, RIGÓ, Soós und VAJDA, 1959a, 1959b) gehemmt (Abb. 7). Bei der Phagozytose der eosinophilen Granulozyten konnte mit Hydrocortison gleichfalls ein zellulärer Angriffspunkt, u. zw. in der Richtung einer Abnahme nachgewiesen werden (ESSELLIER, JEANNERET, CARMEN und WINKELSTEIN, 1955). Eine ähnliche Erscheinung beobachteten andere in bezug auf die Migration der Granulozyten (KETCHEL, CUTTING und STURGIS, 1958).

In vitro ist die Wirkung indessen schwächer als in vivo. Wenn wir Prednisolon-Na-Succinat durch die Leber strömen lassen, so nimmt seine Wirksamkeit beträchtlich zu. Nach unseren Untersuchungsergebnissen ist es möglich, daß sich das Hormon in der Leber durch Methylierung zu einer wirksameren Substanz umgestaltet (LUDÁNY, RIGÓ, SOÓS und VAJDA, 1959a, 1959b). Natürlicherweise wirken auch andere Hormone auf die Phagozytose; so sind gewisse mit der Schilddrüse, Insulin und den Sexualhormonen zusammenhängende Wirkungen bekannt (FLEISCHMANN, LÖVEI, LUDÁNY und VAJDA, 1952). Im Hinblick auf die engen Wechselwirkungen im Hormonalapparat war dies nicht anders zu erwarten. TÖRÖ (1953), TÖRÖ, BARKA, AROS und VELÖSY (1951), SPAIN, MOLOMUT und HABER (1950) und andere teilten ähnliche Feststellungen in bezug auf das RES mit.

Von den Hormonwirkungen, die bei der Phagozytose der Mikrophagen eine Rolle spielen, kann demnach konstatiert werden, daß *neben der Beteiligung mehrerer Hormone die Funktion des Hypophysen-Nebennierenrindensystems als die wichtigste angesehen werden muß. ACTH ist das Hormon des Organismus* (Abb. 5 und 6), *von dem die Tätigkeit der Mikrophagen, d. h. der mobile zelluläre Abwehrmechanismus, über die Glycocorticoide in erster Linie reguliert wird. Der Effekt ist stark von den angewandten Dosen abhängig; kleinere Gaben steigern, größere dagegen vermindern die Freßtätigkeit der Granulozyten.* Angesichts der engen Wechselwirkungen zwischen den Hormon- und Nerveneffekten erscheint es schwer möglich, diese funktionell im Organismus zu trennen.

Entzündung und Phagozytose

Zuletzt sollen die Zusammenhänge der Mikrophagenphagozytose mit der Entzündung besprochen werden. Obgleich dieser Problemkomplex in engster Beziehung zu METSCHNIKOFFS Originalbeobachtungen steht, bildete er bis zu unseren Untersuchungen eines der am meisten vernachlässigten Kapitel in der Lehre von der Phagozytose. WALLER (1846), COHNHEIM (1867), METSCHNIKOFF (1883, 1892) und andere hatten schon frühzeitig festgestellt, daß sich in entzündlichen Gebieten Granulozyten ansammeln und gesteigerte Phagozytose in Erscheinung tritt. Man führte dies hauptsächlich auf physikochemische Faktoren (Oberflächenwirkungen, Opsonisation, pH usw.) zurück. Das geistreiche Verfahren MENKINS (1950a, 1950b, 1953, 1956) zur Gewinnung künstlichen Exsudates ermöglichte in den letzten Jahren das tiefgreifende Studium der Biochemie des entzündlichen Prozesses. Seine Untersuchungsergebnisse wurden von zahlreichen Forschern bestätigt. Es wird heute allgemein anerkannt, daß aus allen Zellen unter Einwirkung jeder Art von Noxe biologisch sehr wirksame Substanzen freigesetzt werden. Bei einem Teil derselben handelt es sich um molekulär einfachere, bei anderen, den sog. MENKINSchen Substanzen (»sekundäre Reizstoffe«), um Polypeptide oder um an diese gebundene Substanzen (Abb. 8).

Nachdem wir festgestellt hatten, daß die Phagozytose vom Exsudat stärker gesteigert wird als vom Transsudat oder vom Blutserum, untersuchten wir der Reihe nach die Wirkung, welche die entzündlichen Stoffe auf die Phagozytose ausüben. Die Versuche ergaben, daß die Substanzen im allgemeinen aktiv wirken (LUDÁNY, 1955, 1956). Die Wirkungen der einzelnen Reizstoffe sind in der Tabelle 1 veranschaulicht. Die Effekte treten teils lokal, teils nach Resorption in die Blutbahn als Fernwirkungen auf.

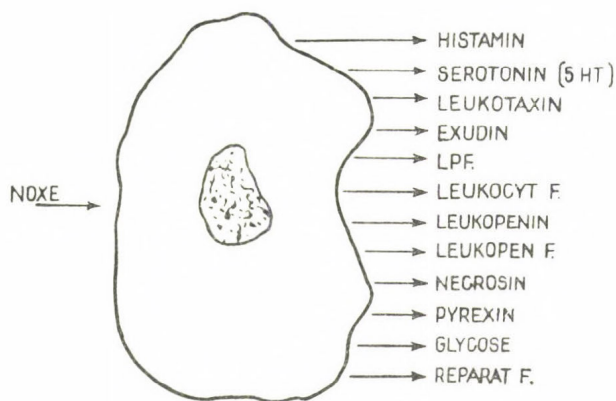


Abb. 8. Das Freiwerden von sekundären Reizstoffen bei der Schädigung der Zelle (nach Menkin)

Von den Wirkstoffen wollen wir zwei hervorheben: die leukozytose-provozierende Substanz LPF (»leucocytosis promoting factor«) und den leukopenischen Faktor. Die Phagozytose bei Hunden wird durch i. v. Verabreichung des LPF gesteigert (LUDÁNY und VAJDA, 1955; LUDÁNY, VAJDA, CSALAY und FEHÉR, 1959) dagegen durch die i. v. Verabfolgung des leukopenischen Faktors

Tabelle 1

Wirkung endogener Reizstoffe auf die Phagozytose

| Stoff | Wirkung |
|-------------------|---------|
| Histamin | + |
| Serotonin (5-HT) | + |
| Leukotaxin | + |
| Exudin | + |
| LPF. | + |
| Leukopenic factor | — |
| Leukopenin | — |
| Necrosin | — |
| Hyaluronidase | + |

gesenkt (LUDÁNY, VAJDA, DÖKLEN und FEHÉR, 1960) (Abb. 9 und 10). Die Veränderung entwickelt sich parallel mit der der Leukozytenzahl. Die Effekte können teils auf Stoffwechsel-, teils auf physiko-chemische, d. h. Oberflächenwirkungen zurückgeführt werden.

Schließlich sei erwähnt, daß die Phagozytose der Granulozyten von der im entzündlichen Exsudat gleichfalls nachweisbaren Hyaluronidase stark gesteigert wird (LUDÁNY, PERÉNYI und VAJDA, 1955; LUDÁNY, ORBÁN, PERÉNYI und VAJDA, 1959; LUDÁNY, ORBÁN und VAJDA, 1955). Dies dürfte

darauf beruhen, daß die in den Zellen anwesende Hyaluronsäure vom Ferment depolymerisiert und dadurch die Viskosität des Protoplasmas herabgesetzt wird, wodurch die Amöboidbewegung und zugleich die Phagozytose leichter zustande kommt.

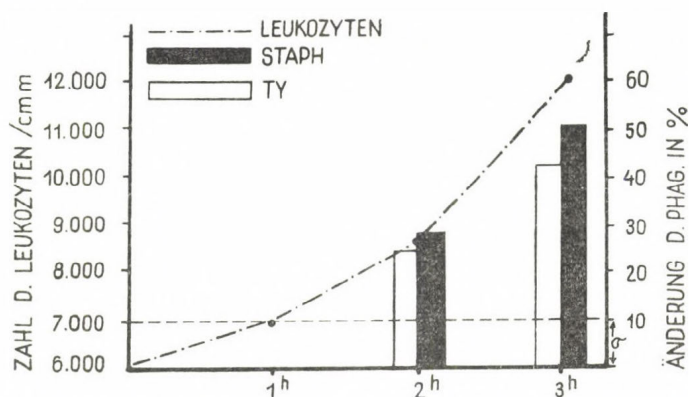


Abb. 9. Die Wirkung von LPF (1 mg/kg i. v.) auf die Zahl und Phagozytose der Leukozyten beim Hund

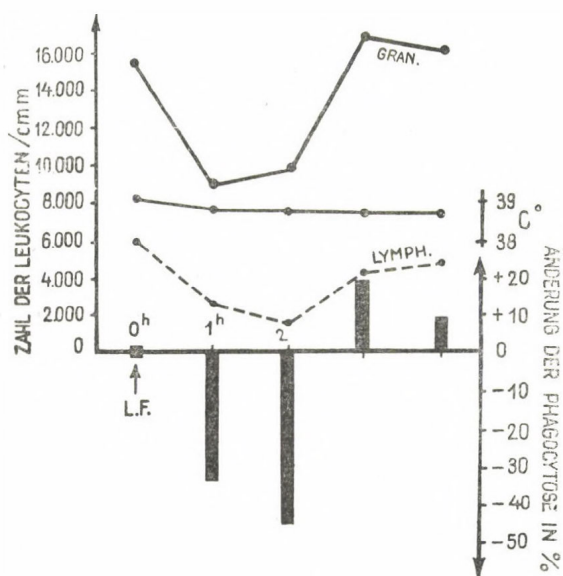


Abb. 10. Die Wirkung von L. F. (leukocytic factor) 4 mg/kg i. v.) auf die Zahl und Phagozytose der Leukozyten beim Hund

Die Freßtätigkeit der Granulozyten wird auch von den Nukleinsäuren und ihren Spaltungsprodukten gefördert; das konnten auch TZANEV und VULCHANOV (1955), LIPSIC (1951) zeigen. Außer den angeführten können naturgemäß auch andere Faktoren, wie das pH, weitere Ionenwirkungen usw., bei der Entzündung eine Rolle spielen.

Bei der Entzündung gibt es zwischen der Funktion der Granulozyten und von RES bezüglich der Phagozytose viele Ähnlichkeiten. Besonders prägnant kommt das bei der Histaminwirkung zum Vorschein. Weitere Angaben finden wir in den Arbeiten von GÖZSY und KÁTÓ (1957a, 1957b) und BIOZZI, MENÈ und ÓVÁRY (1950), MENÈ, ÓVÁRY und BIOZZI (1951). Nach JANCsó (1929, 1931, 1944) ist Histamin der physiologische Aktivator des RES. Das biogene Amin steigert die Freßfähigkeit der Granulozyten gleichfalls intensiv (Loos, 1931); die Wirkung kann durch Antihistamine aufgehoben werden (LUDÁNY und VAJDA, 1951).

Zusammenfassend darf gesagt werden, daß wir beim entzündlichen Prozeß eine ganze Reihe biogener Substanzen kennen, welche auf die Phagozytose der Mikrophagen einwirken; das Ausmaß der Phagozytose ergibt sich demnach aus der Zusammenwirkung mehrerer Faktoren (LUDÁNY und VAJDA, 1951; LUDÁNY, VAJDA, FEHÉR und HORVÁTH, 1959; LUDÁNY, VAJDA, RIGÓ und HAN TO VU, 1958).

Von den Problemen der Mikrophagenphagozytose hat man bisher relativ mehr lösen können als von denen, die mit den Makrophagen zusammenhängen. Dies läßt sich, wie schon erwähnt, damit erklären, daß die Zellen leichter zugänglich und zu behandeln sind, die Untersuchungsmethoden einfacher sind. *Ganz allgemein darf man sagen, daß zwischen den Mikro- und Makrophagen, was die prinzipiellen Faktoren anlangt, auffallende Ähnlichkeit zutage tritt. In dieser Beziehung können wir auf zahlreiche hier besprochene neurale, hormonale, mit der Entzündung zusammenhängende und pharmakologische Wirkungen hinweisen. Diese Ähnlichkeit wird nach unserer Überzeugung im Laufe der weiteren Untersuchungen noch vollkommener in Erscheinung treten, was im übrigen auch ontogenetisch zu erwarten ist.*

LITERATUR

- АДО, А. П. (1952) Антигены, как раздражители нервной системы. Москва.
 BALDRIDGE, C. W., GÉRARD, R. W. (1953) *Amer. J. Physiol.*, **103**, 235.
 BAZIN, S., DELAUNAY, A., AVICE, G. L. (1953) *Ann. Inst. Pasteur*, **80**, 524.
 BECKER, H., MUNDER, G., FISCHER, H. (1958) *Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **313**, 266.
 BELÁK, A., GORECZKY, L. (1953) *Z. Immunföschg.*, **87**, 365.
 BENETATO, G., OPRISU, BACIU (1947) *J. de Physiol.*, **39**, 191.
 BERRY, J. L., SPIESS, T. D. (1949) *Medicine*, **28**, 239.
 BIOZZI, G., MENÈ, G., ÓVÁRY, Z. (1950) *Il policlinico, sec. Med.*, **57**, 1.
 BLANCHARD, E. W. (1931) *Physiol. Zool.*, **4**, 302.
 COHNHEIM, J. (1867) *Virchows Arch.*, **40**, 1.
 CRABBÉ, J. (1956) *Acta endocrinol.*, **21**, 41.
 CREPEA, S. B., MAGNIN, G. E., SEASTONE, C. V. (1951) *Proc. Soc. Biol. a. Med.* **77**, 704.
 CSABA, G., NIEDERMANN, E., RAPPAY, G. (1954) *Kisérlet. Orvostud.*, **6**, 54.
 CSABA, G., RAPPAY, G. (1955) *Журн. общ. биол.*, **16**, 178.
 CSABA, G., RAPPAY, G. (1957) *Acta Biol. Hung.*, **7**, 411.
 DELAUNAY, A., PELLETIER, M., HÉNON, M. (1958) *Ann. Inst. Pasteur*, **95**, 211.
 ESSELIÉ, A. F., JEANNERET, P., CARMEN, L., WINKELSTEIN, N. (1955) *Int. Arch. Allergy*, **6**, 129.
 FENN, O. W. (1922) *J. gen. Physiol.*, **2**, 169.
 FENN, O. W. (1922b) *J. gen. Physiol.*, **3**, 311.
 FENN, O. W. (1923a) *J. gen. Physiol.*, **4**, 373.
 FENN, O. W. (1923b) *J. gen. Physiol.*, **5**, 311.
 FRITZE, E. (1949) *Verh. deutsch. ges. f. inn. Med.*, **55**, 444.
 FRITZE, E. (1950) *Acta Haematol. (Basel)*, **4**, 351.
 FRITZE, E. (1958) *Erg. inn. Med.*, **9**, 282.

- ГОЛОДЕЦ, Г., ПУЧКОВ, Н. В. (1939) *Бюлл. биол. эксп. мед.*, **7**, 435.
- ГОЛОДЕЦ, Г., ПУЧКОВ, Н. В. (1945) *Физиол. журн. СССР*, **34**, 155.
- GORECZKY, L., VAJDA, GY., BAUMANN, P. (1959) *Z. Immunföschg.*, **118**, 219.
- GÖZSI, B., KÁTÓ, L. (1957a) *Science*, **125**, 934.
- GÖZSI, B., KÁTÓ, L. (1957b) *Studies on phagocytic stimulation*. Montreal.
- GUBA, F., LUDÁNY, G. Im Druck.
- HADNAGY, CS., KOVÁTS, I. (1954) *Acta Physiol. Hung.*, **5**, 325.
- HAMBURGER, H. J. (1912) *Physikalisch-chemische Untersuchungen über Phagocyten*, Wiesbaden, 1912.
- HOFF, F. (1928) *Erg. inn. Med.*, **33**, 195.
- HOFF, F. (1930) *Unspezifische Therapie und natürliche Abwehrvorgänge*, J. Springer, Berlin.
- HOFF, F. (1957) *Fieber, unspezifische Abwehrvorgänge, unspezifische Therapie*, Thieme, Stuttgart.
- HORVÁTH, G., LUDÁNY, G., VAJDA, GY. (1953) *Acta Physiol. Hung. Suppl.*, **6**, 57.
- HORVÁTH, G., LUDÁNY, G., VAJDA, GY. (1955) *Arch. int. pharmacodyn.*, **100**, 357.
- HÖBER, R., KANAI, T. (1923) *Klin. Wöchr.*, **2**, 209.
- HÜTTL, T., LUDÁNY, G., VAJDA, GY. (1950) *Z. Immunföschg.*, **108**, 193.
- ISRAELSON, M. (1940) *Med. Z. Akad. Nauk (U. S. S. R.)*, **10**, 467.
- JANCSÓ, N. (1929) *Z. exper. Med.*, **64**, 256.
- JANCSÓ, N. (1931) *Klin. Wöchr.*, **10**, 537.
- JANCSÓ, N. (1944) *Ber. Physiol.*, **126**, 475.
- JANCSÓ, N. (1947) *Nature*, **160**, 227.
- JANCSÓ, N. (1955) *Die Speicherung*. Akadémiai Kiadó, Budapest.
- KANAI, T. (1923) *Pflüger's Arch.*, **198**, 401.
- KELENTEY, B.: Persönliche Mitteilung.
- KETCHEL, M. M., CUTTING, B. F., STURGIS, S. H. (1958) *J. Exp. Med.*, **107**, 211.
- KOKAS, F., LUDÁNY, G., VAJDA, GY. (1951) *Quart. J. exp. Physiol.*, **32**, 89.
- KÖHLER, V., BAUER, R., MÜLLER, H. (1951) *Arch. exp. Path. Pharm.*, **212**, 214.
- LEBRUN, J., DELAUNAY, A. (1951) *Ann. Inst. Pasteur*, **80**, 524.
- LETTRE, H., FRITSCH, W. (1951) *Angew. Chemie*, **63**, 429.
- ЛИПСИЧ, П. В. (1951) *Апх. Намол.*, (3), 29.
- ЛОЕВ, J. (1924) *Die Eiweißkörper und die Theorie der kolloiden Erscheinungen*. Berlin.
- LOOS, H. O. (1931) *Z. ges. exp. Med.*, **75**, 463.
- LOUMOS, G. (1952) *Arch. of neurol.*, **68**, 69.
- LÖVEI, E., LUDÁNY, G. und VAJDA, GY. (1952) *Z. Vitamin-, Hormon-, Fermentforsch.*, **4**, 533.
- LUDÁNY, G. (1950) *Arch. int. pharmacodyn.*, **83**, 529.
- LUDÁNY, G. (1955) *Verh. d. II. Tagg. d. Deutsch. Internisten, Leipzig*.
- LUDÁNY, G. (1956) *Verh. d. Int. Physiol. Congr. Bruxelles*.
- LUDÁNY, G., BERTA, L., GYÖRY, G. (1938) *Klin. Wöchr.*, **17**, 1293
- LUDÁNY, G., BERTA, L., GYÖRY, G. (1938) *Z. Immunföschg.*, **94**, 351.
- LUDÁNY, G., DÖKLEN, A., TÓTH, E. (1957) *Experientia*, **13**, 409.
- LUDÁNY, G., HADNAGY, CS., ZSIRAT, K. (1951) *Z. Immunföschg.* **108**, 475.
- LUDÁNY, G., ORBÁN, T., PERÉNYI, L., VAJDA, GY. (1961) *Z. Vitamin-, Hormon-, Ferment-Föschg.*, **11**, 258.
- LUDÁNY, G., ORBÁN, T., VAJDA, GY. (1952) *Arch. int. pharmacodyn.*, **88**, 496.
- LUDÁNY, G., PERÉNYI, L., SÓS, J., VAJDA, GY. (1955) *Arch. int. pharmacodyn.*, **104**, 176.
- LUDÁNY, G., PERÉNYI, L., SÓS, J., VAJDA, GY. (1958) *Arch. int. pharmacodyn.*, **115**, 70.
- LUDÁNY, G., PERÉNYI, L., VAJDA, GY. (1955) *Experientia*, **11**, 71.
- LUDÁNY, G., PERÉNYI, L., VAJDA, GY. (1958) *M. Popoff Festschrift Bulg. Akad. Wiss.*
- LUDÁNY, G., RIGÓ, J., SÓS, J., VAJDA, GY. (1959) *Experientia*, **15**, 463.
- LUDÁNY, G., RIGÓ, J., SÓS, J., VAJDA, GY. (1960) *Arch. int. pharmacodyn.*, **125**, 362.
- LUDÁNY, G., RÉCZEY, J., VAJDA, GY. (1950) *Z. Immunföschg.* **107**, 548.
- LUDÁNY, G., RIGÓ, J., VAJDA, GY., VULCHANOV, V. (1961) Im Druck.
- LUDÁNY, G., VAJDA, GY. (1951) *Arch. int. pharmacodyn.*, **85**, 484.
- LUDÁNY, G., VAJDA, GY. (1952) *Arch. int. pharmacodyn.*, **88**, 442.
- LUDÁNY, G., VAJDA, GY. und BACKHAUSZ, R. (1952) *Arch. Int. pharmacodyn.*, **89**, 729.
- LUDÁNY, G., VAJDA, GY., CSALAY, L., FEHÉR, I. (1959) *Arch. int. pharmacodyn.*, **121**, 459.
- LUDÁNY, G., VAJDA, GY., DÉSI, I., BORVENDÉG, J. (1961) *Z. f. ges. exp. Med.*, **134**, 254.
- LUDÁNY, G., VAJDA, GY., DÖKLEN, A. (1957) *Experientia*, **13**, 410.
- LUDÁNY, G., VAJDA, GY., DÖKLEN, A., FEHÉR, I. (1960) *Acta Physiol. Hung.*, **18**, 27.

- LUDÁNY, G., VAJDA, GY., DÖKLEN, A., LI BOK NAM (1959) *Acta neuroveg.*, **20**, 50.
- LUDÁNY, G., VAJDA, GY., ERDŐS, E. (1951) *Arch. int. pharmacodyn.* **87**, 49.
- LUDÁNY, G., VAJDA, GY., HARMOS, GY., HADHÁZY, G. (1960) *Acta Physiol. Hung.*, **16**, 307.
- LUDÁNY, G., VAJDA, GY., HORVÁTH, G., TÓTH, E. (1955) *Acta Physiol. Hung.*, **7**, 431.
- LUDÁNY, G., VAJDA, GY., REVICZKY, E., SZTANKAY, CS. (1951) *Acta neuroveg.*, **2**, 263.
- LUDÁNY, G., VAJDA, GY., TÓTH, E. (1953) *Experientia*, **9**, 28.
- MENÈ, G., ÓVÁRY, Z., BIOZZI, G. (1951) *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, **27**, 216.
- MENKIN, V. (1950a) Dynamics of inflammation. McMillan, New York.
- MENKIN, V. (1950b) Newer concepts of inflammation. Thomas, Springfield.
- MENKIN, V. (1953) *Int. arch. allergy*, **4**, 131.
- MENKIN, V. (1956) Biochemical mechanisms in inflammation. Thomas, Springfield.
- METSCHNIKOFF, E. (1883) *Arch. zool. Inst. Univ. Wien.* **5**, (2).
- METSCHNIKOFF, E. (1892) *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*, Masson, Paris.
- MUDD, S., McCUTEHEON, M., LUCKÉ, B. (1934) *Physiol. Rev.*, **14**, 210.
- OKINAKA, S. (1952) *Tohoku J. exp. Med.*, **55**, 359.
- PAPILIAN, V., COMSA, O. (1930) *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, **105**, 63.
- PONDOR, E. (1927) *Protoplasma*, **3**, 611.
- RHUMBLER, R. (1910) *Arch. Entwicklungsmech.*, **30**, 194.
- SPAIN, D. M., MOLOMUT, N., HABER, A. (1950) *Science*, **112**, 335.
- SZŐKE, A., LÖVEI, E., VAJDA, GY., LUDÁNY, G. (1950) *Wien. klin. Wschr.*, **62**, (42).
- TÖRÖ, I. (1953) *Therapia Hung.*, **1**, 4.
- TÖRÖ, I., BARKA, T., AROS, B., VELÖSY, GY. (1951) *Acta Physiol. Hung.*, **2**, 121.
- TZANEV, R., VULCHANOV, V. H. (1955) *Bull. Popoff Inst. Biol.*, **6**, 109.
- VAJDA, J., FONYÓDI, L. (1960) *Kísérletes Orvostud.*, **11**, 506.
- VAJDA, GY., BAUMANN, P., GORECZKY, L. (1959) *Z. Immunfshg.*, **117**, 213.
- VULCHANOV, V. H., ROVSCHOVKLIEV, Y. (1956) *Bull. Popoff Inst. Biology*, **7**, 209.
- WALLER, A. V. (1846) *Journ. of Sci.*, **29**, 397.
- WESTPHAL, O., LÜDERITZ, O., KIRCKHOFER, B., EICHENBERGER, E., KEIDERLING, W. (1953) *Rev. Canad. Biol.*, **12**, 289.
- WOOD, W. B. (1941) *J. exp. Med.*, **73**, 201.
- WOOD, W. B. (1946) *J. exp. Med.*, **84**, 365, 377, 387.
- ЗИЛЬБЕР, Л. Д. (1948) Основы иммунитета. Москва.

BEOBACHTUNGEN AN GEWEBESMAKROPHAGEN

I. TÖRÖ

INSTITUT FÜR HISTOLOGIE UND EMBRYOLOGIE, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Unsere gegenwärtige Besprechung versucht zu klären, inwieweit die als Makrophagen bezeichneten Zellen charakterisiert und auf dieser Grundlage von anderen Zellen differenziert werden können. Unsere heutige histologische Betrachtungsweise beruht nach der Vervollkommnung der Untersuchungsmethoden nicht auf der Beobachtung der leblosen Zellen, vielmehr gibt die Variabilität des Dynamismus der lebenden Zellen ein klareres Bild von ihrem Leben und ihren Eigentümlichkeiten. Während man früher bestrebt war, gewisse Zellkategorien aufzustellen, und dabei die Umgestaltungsfähigkeit der Zellen sowie die dadurch zustande kommenden Zellformen nicht berücksichtigte, ist es heute auf Grund der Beobachtung des Lebens, der Bewegung und Umgestaltung der Zellen schwerer geworden, diese Kategorien festzuhalten. Auch die Benennung Makrophage vermag nicht eine Kategorie, sondern höchstens einen Zustand zu charakterisieren. Die Phagozytose stellt eine auf Grund der physikochemischen Struktur des Protoplasmas vorausgesetzte Erscheinung dar, so daß jede Zelle, die im Laufe ihres Lebens in diese Strukturphase gelangt, zur Phagozytose fähig ist (ADLER und REIMANN, 1927; BENDA, 1927; PASCHKIS, 1924, 1927, 1929).

In unserem Institut beschäftigen wir uns seit längerer Zeit mit dem retikuloendothelialen System (AROS, BARKA und TÖRÖ, 1950, 1951; BARKA, AROS und TÖRÖ, 1951; CSABA und RAPPAY, 1955, 1957; TÖRÖ 1942, 1943, 1947, 1948, 1953; TÖRÖ und AROS, 1951; TÖRÖ, BARKA, AROS und VELÖSY, 1950; TÖRÖ und LELKES, 1951; TÖRÖ und VELÖSY, 1950) und vermochten festzustellen, daß sich auch das RES nicht von den anderen Geweben scharf abgrenzen läßt. Die charakteristischen Grenzen des RES sind verschwommen und können sich je nach den Ansprüchen des Organismus verengern oder verbreitern. Das RES des normal funktionierenden Organismus deckt in der gewohnten Umgebung den Begriff des im ganz engen Sinne verstandenen retikuloendothelialen Systems, das vom hämo- und lymphoretikulären Gewebe, von den Lymphknoten, vom Knochenmark, Milz und Leber repräsentiert wird (OSELLADORE, 1929; SHANDANOW, 1935; WASHINGTON, 1933). In veränderter Umgebung treten indessen auch die Lunge, Nebenniere, das Bindegewebe, Endothel und, wie wir sehen werden, sogar das Epithel in Funktion. Nach Belastung mit großen Tuschemengen wird der Organismus immer mehr und mehr Zellen, aber niemals alle hierzu geeigneten in die Arbeit der Speicherung und Entgiftung einbeziehen. Der Organismus geht früher zugrunde, d. h. bevor sämtliche geeigneten Zellen für diesen Zweck verbraucht sein würden. Eine Blockade, bei der sämtliche zur Phagozytose fähigen Zellen gesättigt



sind, läßt sich nicht hervorrufen (BAGINSKY, 1938; BAGINSKY und BORSUK, 1939; BECKMANN, 1929; GAÁL und SZABÓ, 1941; NATALI, 1926; SCHMIDT und STAHELIN, 1929; SCHULEMANN, 1930).

Unter der Bezeichnung Makrophagen verstehe ich die Monozyten, Histiozyten, Endothelzellen, Perizyten oder Adventitialzellen und deren Umbildungsformen. Zwischen diesen Zellen ist eine enge Beziehung in den Umgestaltungen anzutreffen, woraus die enge funktionelle Einheit zwischen Gefäß- und Bindegeweßssystem hervorgeht und der Schluß gezogen werden kann, daß diese Zellen durch die Phagozytose und die äußere Form als Charakteristika nicht voneinander differenziert werden können. Die Beobachtung, daß die Entstehung der Umwandlungsformen dieser Zellen von Histamin und entzündungserregenden Substanzen gefördert wird, ermöglicht die Analyse der Frage, welche Zellen unter den Begriff der Makrophagen fallen.

Von den Endothelzellen der Kapillaren und Venen der mit Histamin bestrichenen Haut werden die intravenös eingeführten Tuschekörnchen gespeichert, und wirken als Retikuloendothel (JANCSÓ, 1955; TÖRÖ, 1942; WENT und MARTIN, 1939) (Abb. 1 und 2). Für das Schicksal der tuschegefüllten Endothelzellen gibt es zwei Möglichkeiten: entweder lösen sie sich von der Gefäßwand ab und gelangen — ebenso wie die angefüllten und desquamierten Kupfferschen Zellen der Leber — als Monozyten ins Blut und auf diesem Wege in die Lunge. In der Lunge wirken sie als Alveolarphagozyten und rechnen gleichfalls zur Gruppe der Makrophagen (JANCSÓ, 1955; KROÓ und JANCSÓ, 1931). In der Lunge besteht das Makrophagensystem in erster Linie aus diesen Zellen. Oder die feinen Fortsätze der Endothelzellen übergeben die Tuschekörnchen den Perizyten, und die Tusche gelangt aus dem Blut allmählich in die Perizyten der Adventitia (HANSEN, 1938; PASCHKIS, 1924, 1927, 1929) (Abb. 3). Diese Perizyten desquamieren und mischen sich als Histiozyten unter die Zellen des Bindegewebes (Abb. 4). Die auf diese Weise entstandenen Zellen weisen ebenso wie alle Makrophagen beliebiger Herkunft die für Makrophagen bezeichnenden zytologischen Erscheinungen auf. Den Verlauf dieses Prozesses haben wir unter Histaminwirkung beobachtet und hierbei festgestellt, daß diese Umwandlung und Mobilisierung der Zellen vom Histamin in Gang gesetzt wird (FORNET, 1938; GUGGENHEIM, 1940). Von den Zellen lösen sich Protoplasmakügelchen ab, die von neuen Zellen einverleibt werden können, wobei sich die Makrophage (Histiozyt), von dem großen Plasmakörper befreit, zu einer kleineren, an gespeicherten Substanzen ärmeren Zelle umgestaltet, ja sogar leukozytoide Form annehmen kann (Abb. 5). Durch diese Ablösung des Plasmakügelchens, die wir Deplasmatisation nennen können, werden die Zellen in ein inaktives Stadium versetzt, so daß allmählich tuschefreie kleine runde Zellen zurückbleiben. Wie auf unseren Filmaufnahmen beobachtet werden kann, ist die Deplasmatisation nicht mit der Klasmatose identisch. Bei der anläßlich der Klasmatose in Erscheinung tretenden oberflächlichen Tröpfchenbildung

Abb. 1. Eine kleine Vene aus der Haut einer Ratte. Die intravenös eingeführten Tuschekörnchen wurden von Endothelzellen gespeichert

Abb. 2. Zwei kleine intermusculäre Venen. Nach intravenöser Tuscheinjektion speichern ← die Endothelzellen die Tuschekörnchen. *x* — einer Endothelzelle dicht anliegender Perizyt

Abb. 3. Die Tusche gelangt aus dem Blut allmählich in die Perizyten der Adventitia. Präparat wie in Abb. 1. *a* — Tuschebeladene Zellen, *b* — Mastzellen im Bindegewebe

Abb. 4. Die Perizyten desquamieren und wandern als Histiozyten zwischen die Zellen des Bindegewebes ein

lösen sich die Plasmakügelchen nicht von der Zelloberfläche ab, sondern treten immer wieder in das Protoplasma zurück. Deplasmatisation und Klasmatose bilden im Leben der Makrophagen zwei voneinander differenzierbare Erscheinungen. Erstere bedeutet, daß die gespeicherte Substanz freigesetzt wird und die Zelle in Ruhezustand gelangt, während letztere vor allem bei Sauerstoffmangel beobachtet werden kann. Eine allgemeine Eigenschaft der Makrophagen ist die Pinozytose, die sich ebenso wie die Phagozytose in einer Vertiefung der Oberfläche und anschließenden Einschnürung der so entstandenen Grube äußert. Aus den Eindellungen entstehen Vakuolen, welche in das Innere der Zelle, in die Nähe des Zellkernes gelangen. Auf diese Weise gelangen bei der Phagozytose feste Partikelchen, bei der Pinozytose Flüssigkeit in das Innere der Zelle, wo die aufgenommene Substanz oder der Flüssigkeitstropfen die von der Zellmembran umgebenen Vakuolen bildet.

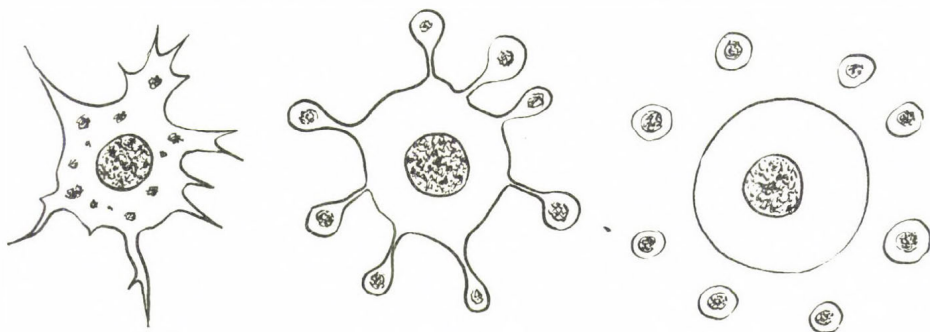


Abb. 5. Von den Zellen lösen sich Protoplasmakügelchen ab, wobei die Makrophagen einen Teil des großen Plasmaleibes abschnüren und sich zu an gespeicherten Stoffen ärmeren Zellen umbilden

Später, wenn sie in die Nähe des Zellkerns kommt, verschwindet diese Zellmembran, während sich an der Oberfläche eine neue Grube bildet (Abb. 6).

Infolge ihrer Thigmotaxis, die im allgemeinen zu den Eigenschaften der Makrophagen rechnet, können sich die Monozyten des Blutes, indem sie gewebsfreundlichen Oberflächen anhaften, zu Endothel umgestalten (HUZELLA, 1941). Die Umbildungsformen lassen sich in Gewebskulturen gut beobachten, wo die Dissoziation der Gefäße und die Isolierung der Endothelzellen zum Verschwinden der Gefäßwand und zur Uniformierung der Zellen führen. Die Vasoformationsbereitschaft der auf diese Weise separierten Endothelzellen bleibt indessen auch weiterhin erhalten. Wir vermochten in tuschehaltigen Gewebskulturen bei der Mitose der Makrophagen noch zu beobachten, daß die durch Mitose zustande gekommenen beiden Zellen nicht identisch seien. Die gespeicherten Tuschekörnchen sind immer nur in einer Tochterzelle enthalten, die andere ist frei von Tusche, weshalb letztere viel eher imstande ist, sich zur Bewegung umzugestalten, als die tuschegefüllte. Diesen Vorgang fassen wir so auf, daß als Resultat der Mitose zwei nicht vollkommen übereinstimmende Zellen entstehen, von denen eine über geringere Lebensfähigkeit verfügt und an der Erzeugung der Gewebshormone teilnimmt, wogegen die andere gleichsam verjüngt die Zellgeneration weiterführt (Abb. 7).

Unsere Untersuchungen an der Thymusdrüse erwiesen die Tatsache, daß sich einzelne selbständig werdende Zellen auch vom Epithelgewebe ablösen können; dies sind die Epithelmakrophagen, die sich dann ebenso verhalten wie die Gewebs-Makrophagen. Diese Erscheinung wurde auch in den männlichen Geschlechtsorganen bei der Spermiophagie beobachtet. Die Isolierung solcher Zellen wurde auch in Thymus-Gewebekulturen wahrgenommen, wo der Separation eine auch bis zur Telophase gelangende Mitose vorangeht, in der wahrscheinlich die inneren strukturellen Umwand-



Abb. 6. Pinozytose in Gewebekultur. Von der Oberfläche der Zelle lösen sich Tropfen ab und sammeln sich um den Kern



Abb. 7. Verjüngungsmitose in Gewebekultur. Durch Mitose entsteht eine von Vakuolen freie und eine mit Vakuolen beladene Zelle

lungen vor sich gehen, die zur potentiellen Umgestaltung der Zelle (Abb. 8) führen. Aus dieser Erscheinung ergibt sich wieder die Frage nach den Beziehungen zwischen Zellteilung und -differenzierung. Die Phagozytose der Epithelmakrophagen ist geringer, ihre Pinozytose bleibt jedoch erhalten und nimmt eine eigenartige lange Protoplasmafortsatzform an, die aller Wahrscheinlichkeit nach die ungewöhnlich gesteigerte Vergrößerung der Oberfläche bewirkt. Den Epithelmakrophagen dürfte in einzelnen Organen eine besondere Bedeutung zukommen, z. B. in der Thymusdrüse, wo die Bildung der Hasselschen Körperchen und dadurch die spezielle Funktion der Drüse von diesen isolierten Zellen in Gang gesetzt wird. Ebenso wie das RES, üben die Makrophagen neben einer charakteristischen gemeinsamen Funktion — je nachdem, in welchem Organ sie sich befinden — auch eine spezielle Tätigkeit aus. Wir haben neben der Thymusdrüse auch die Leber eingehend untersucht und feststellen können, daß das Leberparenchym und das eingebaute

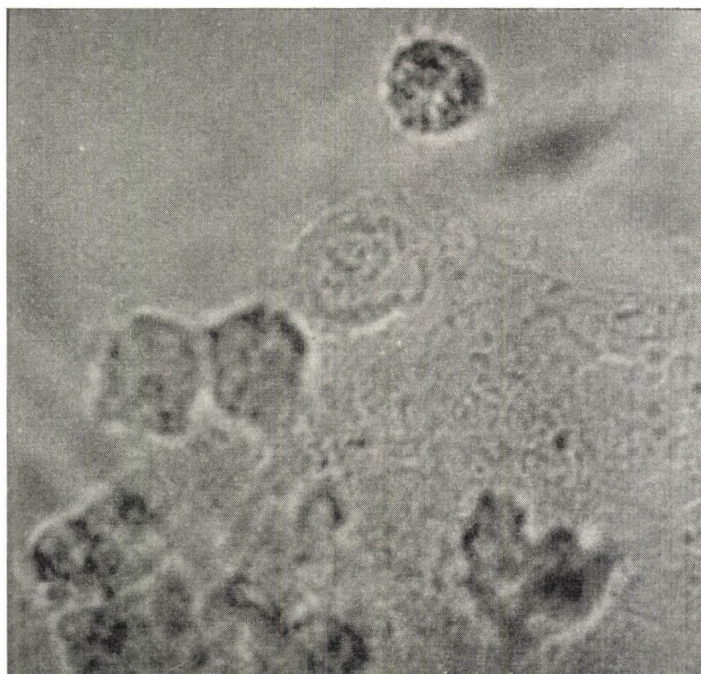


Abb. 8. Halbmitose im Epithelmakrophag aus einer Thymuskultur

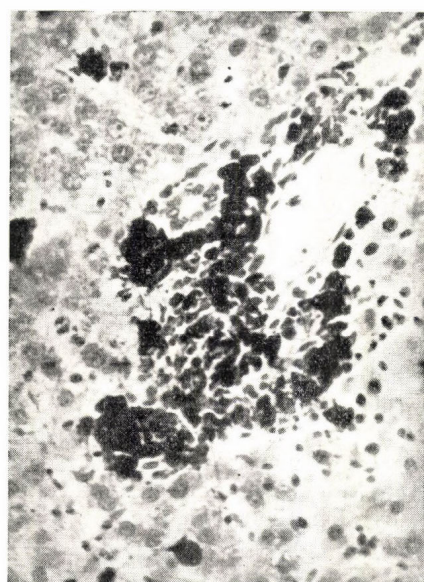
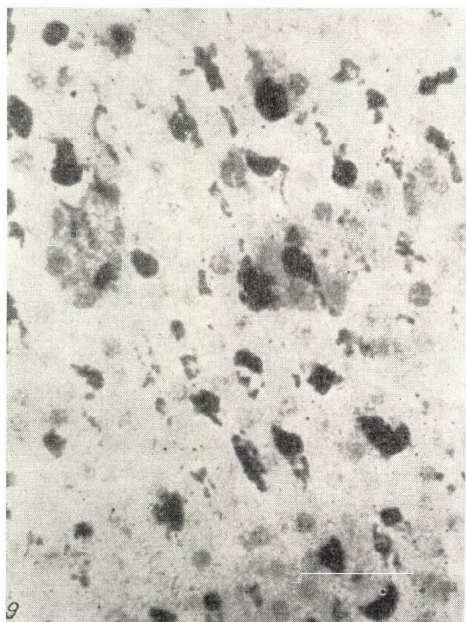


Abb. 9—11. Sinus-Endothel übergibt die Tusche an die Sinusperizyten, die Perizyten sammeln sich als Stromzellen um die Vena portae an und führen zu einer periportaln Infiltration

RES in der Durchführung der verschiedenen Funktionen kooperieren (BENDA, 1927; BERG, 1933; MANN und MAGATH, 1924; PATSOURI, 1940; PASCHKIS, 1924, 1927, 1929; PFUHL, 1933; WIMMER, 1939). Die aus der Leberpathologie bekannte sogenannte periportale Infiltration kommt nach demselben Mechanismus zustande, wie nach unseren Versuchen in den Kapillaren der Haut (TÖRÖ, 1942). Das Sinusendothel übergibt die Tusche an die Sinusperizyten, die Perizyten sammeln sich dann als Stromazellen um die Vena portae an und führen die periportale Infiltration herbei (KRAFT, 1936; PFUHL, 1933, 1935, 1936, 1938; VARA-LOPEZ und THORBECK, 1932) (Abb. 9, 10 und 11). In der Leber ist es indessen nicht Histamin, sondern eine vom Leberparenchym erzeugte spezielle Substanz, die die Funktion ihres RES reguliert und die Zusammenarbeit beeinflußt (MONCORPS und GÜNTHER, 1933; SCHNEIDER, 1940). Die Untersuchungen, die sich auf die RES-Zellen der ver-

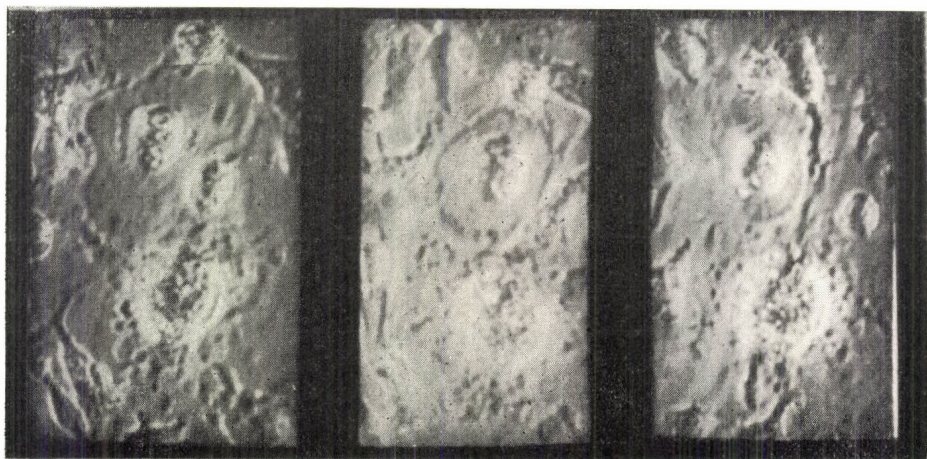


Abb. 12. Drei Aufnahmen von einer Thymuskultur. Das Plasma des Makrophagen breitet sich aus und zeigt rhythmische Kontraktionen

schiedenen Organe beziehen, zeigen, daß jedes Parenchym mit einem spezifischen Stoff seine regulierende Wirkung auf die in ihm eingebauten RES-Zellen ausübt. Wir untersuchten nach der unsererseits ausgearbeiteten quantitativen Methode vor allem die Leber. Das RES und die Makrophagen spielen im Intermediärstoffwechsel, in der Bilirubinbildung, im Eisenstoffwechsel, in der Immunkörperbildung, in der Wirksamkeit der Chemotherapeutika, in der Blutproteinbildung sowie im Cholesterin- und Wasserstoffwechsel eine große Rolle. Interessante Erscheinungen lassen sich an den Epithelmakrophagen beobachten, bei denen es sich vielleicht um allgemeine Eigenschaften der Makrophagen handelt: sie haben die Fähigkeit, sich rhythmisch zusammenzuziehen und dann wieder zu strecken (Abb. 12). Diese Bewegung erscheint im Film als langsame Pulsation, deren Bedeutung wir noch nicht kennen. Was den Unterschied in der Funktion der Mikro- und Makrophagen anlangt, so verhalten sich die Makrophagen ähnlich wie die Mikrophenen und stehen daher zytologisch einander so nahe, daß die Scheidewand zwischen

den beiden Kategorien nicht erhöht, sondern abgetragen werden muß. Nach unseren Ergebnissen führt Adrenalin zu 30–35%iger Erhöhung der Speicherung, aber diese Wirkung beruht nicht auf Histaminmobilisierung; die Speicherung wird durch Sympathikuserregung gesteigert, während der Parasympathikus keinerlei Effekt zeigte. Die medikamentöse Beeinflussung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems mit Aktedron, Koffein, Yohimbin usw. führte zu ähnlichen Resultaten. Cortexlähmende Mittel, wie Evipan, verursachten eine der Sympathikuserregung entsprechende Erhöhung. Die Exstirpation der Nebenniere rief einen Speicherausfall hervor, der mit Cortigen kompensiert werden konnte. Der Glykogengehalt der Leber bleibt ebenso wie der Blutzuckergehalt ohne Einfluß auf die RES-Speicherung. Nach unseren Untersuchungen besteht jedoch eine engere Beziehung des Lebereiweißstoffwechsels zum RES-Abwehrsystem der Leber (CSABA und RAPPAY, 1955, 1957; TÖRÖ, 1942, 1943, 1947, 1948; TÖRÖ, BARKA, AROS und VELÖSY, 1950).

In der Speicherungstätigkeit der Organe steht die Milz an erster Stelle, dann folgen Knochenmark und Leber. Aus unseren mit Silber und Bleikolloiden durchgeführten Versuchen darf die Folgerung gezogen werden, daß die in die verschiedenen Organe eingebauten Makrophagenzellsysteme, je nach dem Dispersionsgrad der gespeicherten Substanz, große Abweichungen in der Speicherung zeigen. Je mehr die Zelle die dem Makrophagenzelltypus entsprechende Form annimmt, um so mehr ist sie zur Speicherung von Substanzen mit grober Dispersion imstande, und je mehr sie die epitheloide Form annimmt, desto eher ist ihre Struktur zur Aufnahme von Substanzen mit feiner Dispersion geeignet. Zur Aufnahme der am feinsten dispergierten Substanzen ist der Mechanismus der Pinozytose am geeignetsten. Nach unseren Thymusdrüsenversuchen synthetisieren die Mastzellen in ihrem Plasma Heparin und speichern dessen Abbauprodukte. Wenn wir die Speicherung der verschiedenen Organe beobachten, so sehen wir hauptsächlich diejenigen Speicherungszellen, welche gröber dispergierte Substanzen speichern, und diese nennen wir Makrophagen, diejenigen Zellen, welche feinere Granula speichern, dagegen nicht. Hieraus ergibt sich, daß die in den verschiedenen Organen anwesenden Makrophagen, je nachdem, in welchem Organ sie am Aufbau teilnehmen, eine strukturell feine Veränderung erleiden. Dies aber zeigt wiederum, daß das Interstitium der Organe und die darin lebenden Makrophagen infolge der Zusammenarbeit mit dem Parenchym eine feine, bisher nicht bekannte strukturelle Veränderung erfahren und neue Eigenschaften annehmen. In dieser Hinsicht erwarten wir neue Resultate von den elektronenmikroskopischen Untersuchungen.

Wie den vorstehenden Ausführungen entnommen werden kann, läßt sich die Bezeichnung Makrophagen ganz verschieden deuten und dient zur Benennung recht verschwommener Charakteristika. Es scheint mir richtiger, wenn wir diejenigen Zellen Makrophagen nennen, welche über eine Struktur verfügen, die sich besser zur Aufnahme größerer Granula eignet. Dies würde auch im wesentlichen mit unseren bisherigen Vorstellungen übereinstimmen und nur den Begriff anders deuten. Viel schwieriger ist in dieser Hinsicht die Aufrechterhaltung des Begriffes Mikrophagen, weil sich dieser in meiner Auslegung in unsere anderen Begriffe nicht ganz einfügt. Mit der Entwicklung der submikroskopischen Forschung werden wir wahrscheinlich mehrere frühere Benennungen austauschen oder die Deutung der gegenwärtigen

tigen Bezeichnungen ändern müssen. Zu diesen zählen auch die Begriffe Makrophagen und Mikrophagen.

LITERATUR

- ADLER, A., REIMANN, F. (1927) *Z. exp. Med.*, **47**.
 AROS, B., BARKA, T., TÖRÖ, I. (1950) *Kísérl. Orv. Tud.*, **2**, 81.
 AROS, B., BARKA, T., TÖRÖ, I. (1951) *Kísérl. Orv. Tud.*, **3**.
 BAGINSKY, S. (1938) *Z. Zellforsch.*, **28**, 382.
 BAGINSKY, S., BORSUK, J. (1939) *Bull. Hist. Appl.*, **16**, 105.
 BARKA, T., AROS, B., TÖRÖ, I. (1951) *Kísérl. Orv. Tud.*, **3**.
 BECKMANN, K. (1929) *Z. exp. Med.*, **67**.
 BENDA, R. (1927) Das RES in der Schwangerschaft. Urban und Schwarzenberg.
 BERG, W. (1933) *Z. mikr. anat. Forsch.*, **33**.
 CSABA, Gy., RAPPAY, Gy. (1955) *Журн. общ. биол.*, **16**, 178.
 CSABA, Gy., RAPPAY, Gy. (1957) *Acta Biol. Hung.*, **7**, 411.
 FORNET, P. (1938) Allergia. Budapest.
 GAÁL, S., SZABÓ, M. (1941) *Z. exp. Med.*, **108**.
 GUGGENHEIM, M. (1940) Die biogenen Amine. Karger, Basel.
 HANSEN, E. (1938) Dissertatio, Kiel.
 HUZELLA, T. (1941) Die zwischenzellige Organisation. Gustav Fischer, Jena.
 JANCsó, N. (1955) Speicherung. Budapest.
 KRAFT, I. (1936) *Z. Zellf.*, **24**, 393.
 KROÓ, H., JANCsó, N. (1931) *Z. Hygen.*, **112**, 544.
 MANN, MAGATH (1924) *Erg. Physiol.*, **23**.
 MONCORPS, C., GÜNTHER, O. (1933) *Klin. Wochenschrift*, **12**.
 NATALI, C. (1926) *Z. exp. Med.*, **47**.
 OSELLADORE, G. (1929) *Arch. Sc. med. Torino*, **53**.
 PATSOURI, E. (1940) *Z. exp. Med.*, **107**.
 PASCHKIS, K. (1924) *Z. exp. Med.*, **43**.
 PASCHKIS, K. (1927) *Z. exp. Med.*, **54**.
 PASCHKIS, K. (1929) *Z. exp. Med.*, **67**.
 PFUHL, W. (1933) *Z. Zellf.*, **20**, 390.
 PFUHL, W. (1935) *Virchows Archiv*, **295**.
 PFUHL, W. (1936) *Anat. Anz.*, **81**.
 PFUHL, W. (1938) *Anat. Anz.*, **86**.
 SHANDANOW, D. (1935) *Anat. Anzeiger*, **79**.
 SCHMIDT, G. W., STAHELIN, A. (1929) *Immunitätsforsch.*, **60**.
 SCHNEIDER, H. J. (1940) *Z. Zellforsch.*, **30**.
 SCHULEMANN, W. (1930) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **157**.
 TÖRÖ, I. (1942) *Z. f. mikr. anat. Forsch.*, **52**, 552.
 TÖRÖ, I. (1943) *Z. f. mikr. anat. Forsch.*, **54**, 333.
 TÖRÖ, I. (1947) *Exp. Cell Res., Suppl.*, **1**, 564.
 TÖRÖ, I. (1948) *Acta Anatomica*, **5**, 311.
 TÖRÖ, I. (1953) *Therapia Hungarica*, **1**, 4.
 TÖRÖ, I., AROS, B. (1951) *Acta Morphol.*, **1**, 361.
 TÖRÖ, I., BARKA, T., AROS, B., VELÖSY, Gy. (1950) *Acta Physiol.*, **2**, 121.
 TÖRÖ, I., LELKES, Gy. (1951) *Acta Morphol.*, **1**, 103.
 TÖRÖ, I., VELÖSY, Gy. (1950) *Kísérl. Orv. Tud.*, **2**, 103.
 VARA-LOPEZ, R., THORBECK (1932) *Arch. klin. Chir.*, **169**.
 WASHINGTON, B. (1933) *C. R. Soc. Biol. Paris.*, **114**.
 WENT, ST., MARTIN, J. (1939) *Arch. exp. Pathol. u. Pharmakologia*, **91**.
 WIMMER, K. (1939) *Verhandl. Anat. Ges.* **47**, 42.

EINE IN VITRO-METHODE ZUM STUDIUM DER SPEICHERFUNKTION DER HISTIOZYTEN

N. JANCsó

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

Ich habe bereits im Jahre 1929 aufzeigen können, daß das Phänomen der Kolloidspeicherung auch an überlebenden Geweben reproduziert werden kann (JANCsó, 1929, 1931). Bei den damaligen Versuchen wurde der Nachweis erbracht, daß die Kupfferschen Zellen verschiedene Kolloide (z.B. kolloides Gold, Silber oder Kohle) lebhaft speichern, wenn diese in einer entsprechend zusammengesetzten Flüssigkeit durch die isolierte Leber perfundiert werden. Perfusionsversuche an Rattenlebern haben sich bei der Analyse des Speichervorganges als sehr aufschlußreich erwiesen. Meine diesbezüglichen Ergebnisse habe ich in einer Monographie ausführlich dargestellt (JANCsó, 1955).

Es ist uns nun gelungen, eine Methode auszuarbeiten, mit deren Hilfe das Speicherungsphänomen *in vitro* an excidierten Bindegewebsmembranen studiert werden kann. Dieses Verfahren ist technisch viel einfacher als die Perfusionsmethode an der überlebenden Leber. Außerdem kann der Speichervorgang gleichzeitig an mehreren Membranstücken unter variierten Bedingungen untersucht werden. Die Perfusionsmethode hat den Nachteil, daß das Leberparenchym einen Ballast bedeutet, der die biochemische und pharmakologische Analyse der Speicherungsfunktion erheblich stört. Dieser Störfaktor fällt bei Bindegewebsmembranen natürlich fort.

Zur Aufnahme der Bindegewebsmembran gebrauchen wir ein besonders konstruiertes zangenartiges Instrument (Abb. 1). Dieses besteht aus zwei Plexiglas- oder Polystyrolplatten, welche durch das starke Gummiband *a* fest aneinander gepreßt werden. Beide Platten sind bei *b* und *b*₁ mit je einem kreisrunden Ausschnitt von 12,5 mm Durchmesser versehen. Durch Druck auf Knopf *c* und *c*₁ öffnen sich die Platten so, daß die Gewebsmembran zwischen die Platten hineingeschoben werden kann; hört der Druck auf, so wird die Membran in den Kunststoffrahmen eingeschlossen. Damit sich die Membran im Rahmen nicht verschieben kann, ist eine der Platten mit einem Gummiring versehen und dadurch fest fixiert.

Der Rücken der Ratte wird enthaart und das Tier mit Äther getötet. Die Haut wird unten und an den beiden Seiten durchgeschnitten und bis zur Mitte des Rückens abgezogen. So kann man immer geeignete, etwa cm² große subkutane Membranen isolieren. Die Membran wird mit Pinzetten ausgespannt und in die Kunststoffzange vorsichtig eingeschlossen. Das Präparat wird nun mit Scherenschnitten freigemacht und sofort in die vorerwärmte Flüssigkeit hineingelegt. Es muß natürlich darauf geachtet werden, daß die Membran während des Präparierens nicht austrocknet. Es ist freilich noch viel leichter, Teile des Omentums in das Instrument zu montieren.

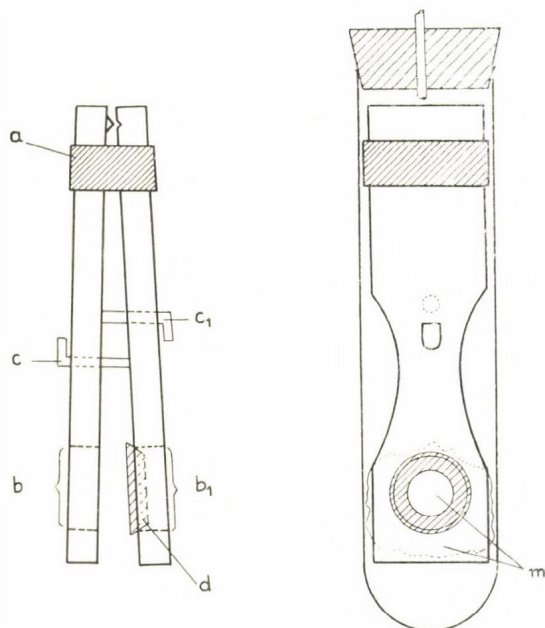


Abb. 1. Plexiglas-Instrument zur Fixierung der Bindegewebsmembran und deren Montierung im Inkubationsgefäß; *a* — Gummiband, *b* und *b*₁ — kreisrunder Ausschnitt; *c* und *c*₁ — Druckknöpfe zur Auseinandersetzung der Platten, *d* — Gummiring, *m* — Gewebsmembran

Das Präparat wird in ein Glasgefäß mit etwa 15–20 ml Kolloidgemisch gelegt, welches dann in ein Wasserbad kommt, dessen Temperatur durch einen elektrischen Regulator konstant gehalten wird; alle folgenden Versuche werden bei 38° C ausgeführt. Die Gefäße werden durch einen Motor in langsamer Schwingung gehalten.

Wie unsere Versuche zeigten, können die Bindegewebshistiozyten auch außerhalb des Körpers zu lebhafter Tätigkeit angeregt werden und man kann sogar prachtvolle Speicherungen erzielen, die denen im lebenden Körper kaum nachstehen.

Sehr gute Resultate erhielten wir mit verdünntem Serum als Speichermedium. Nicht nur arteigenes, sondern auch artfremdes Serum ist imstande, die Funktion der Histiozyten in Gang zu halten. Ausgezeichnet

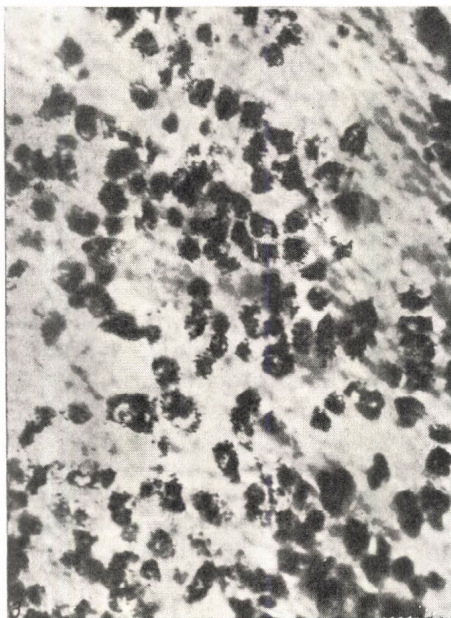
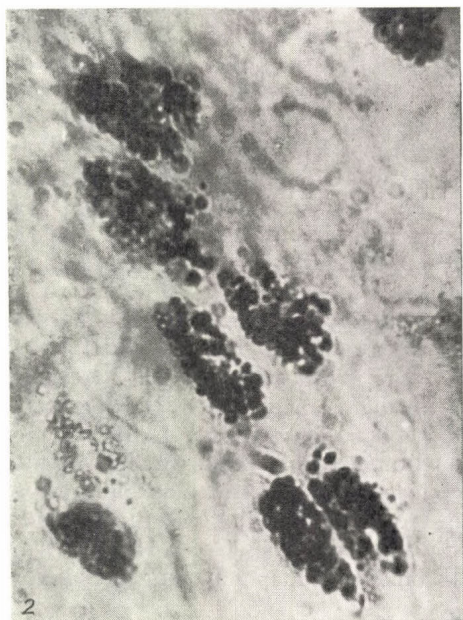
Abb. 2. *In vitro* herbeigeführte Speicherung von kolloidem Gold in den Histiozyten der Subkutis der Ratte. 6stündige Inkubation, Methanol-Fixierung

Abb. 3. Speicherungsversuch *in vitro* mit kolloidem Silber. Omentum der Ratte. Reichliche Speicherung in den RE-Zellen eines Milchfleckes. Methanol-Fixierung

Abb. 4. *In vitro* herbeigeführte Goldspeicherung in menschlichen Histiozyten. Die charakteristischen bandförmigen Histiozyten füllten sich binnen 7 Stunden mit rubinroten Körnchen. Methanol-Fixierung

Abb. 5. Goldspeicherung im subkutanen Histiozyten-Mosaik der Ratte, herbeigeführt durch eine vollständig synthetische Inkubationsflüssigkeit (Natriumkaseinat + Ringer). Die Bindegewebsmembran wurde nach 6stündiger Inkubation in Methanol fixiert

hat sich z. B. folgendes Gemisch bewährt: 10 ml Rinderserum, 10 ml Ringerlösung und 0,1 g Glukose. Werden diesem Gemisch 10–20 mg kolloides Gold oder Silber beigegeben, so füllen sich die Histiozyten binnen 5–6 Stunden reichlich mit roten bzw. braunen Vakuolen (Abb. 2). Diese Angaben beziehen



sich auf kommerzielle schutzkolloidhaltige Präparate; der Teilchendurchmesser betrug etwa 100 Å bzw. 200 Å. In den Omentum-Präparaten speicherten nicht nur die Histiozyten des Stromas lebhaft, sondern auch die Zellen der Milchflecke (Abb. 3).

Es gelang uns auch, die Speicherung von makromolekularen Substanzen zu erzielen. Beispielsweise wurde die Bindegewebsmembran 6 Stunden lang in folgendem Gemisch inkubiert: 2 ml 5%-ige Lösung von Polyvinylpyrrolidon (M. G. 50.000), 8 ml Ringerlösung, 10 ml Rinderserum, 0,1 Glukose. Mit der von mir ausgearbeiteten Ammoniumsulfat—Kaliumperjodat—Kaliumjodid-Methode zum Nachweis von Vinylpolymeren konnten im Körper der Histiozyten reichlich braune Körnchen demonstriert werden. Wurde Polyvinylalkohol (M. G. 50.000) verwendet, so füllten sich die Histiozyten mit Körnchen, die sich nach der Jodierung blauschwarz färbten. Wurde dem Gemisch 0,5% Pektin (M. G. 45.000) beigegeben, so füllten sich die Histiozyten reichlich mit Pektinkörnchen, die bei supravitaler Neumethylenblau-Färbung eine intensiv blaue Farbe annahmen.

Erfolgreiche *in vitro*-Speicherungsversuche haben wir auch an menschlichen subkutanen Bindegewebsmembranen ausgeführt. Das Material wurde bei einer Laparotomie entnommen und sofort aufgearbeitet. Die charakteristischen langen bandförmigen Histiozyten des menschlichen Bindegewebes füllten sich reichlich mit rubinroten Speicherungsvakuolen (Abb. 4).

Wir haben die interessante Beobachtung gemacht, daß die Histiozyten ihre Aktivität auch in künstlich zusammengesetzten, serumfreien Medien beibehalten. Wir haben z. B. folgende Lösung verwendet: 30 mg Natriumkaseinat, 100 mg Glukose, 20 ml Ringerlösung und 20 mg kolloides Gold. Nach 6 Stunden konnte im Rattenbindegewebe eine intensive Goldspeicherung beobachtet werden (Abb. 5).

Wie unsere Versuche beweisen, sind zur Auslösung der Speichertätigkeit der Histiozyten lediglich drei Faktoren unumgänglich notwendig: anorganische Salze, ein geeignetes hydrophiles Kolloid und eine physiologische Temperatur. Wichtig ist die Feststellung, daß sich nicht nur die Eiweißkörper des Blutes, sondern auch völlig blutfremde hydrophile Kolloide als wirksam erweisen. Dieses Ergebnis steht in vollem Einklang mit unseren früheren, an der perfundierten Leber erzielten Resultaten. Diese Versuche zeigten nämlich, daß auch Kasein, Gelatine oder Gummiarabikum imstande sind, die Speichertätigkeit der Sternzellen aufrechtzuerhalten.

Es ist zu hoffen, daß diese neue Methode sich bei dem experimentellen Studium des Histiozytensystems als nützlich erweisen wird. Die physikalischen und chemischen Bedingungen können bei unserer Versuchsanordnung — im Gegensatz zu den *in vitro*-Versuchen — in weitesten Grenzen variiert und genau kontrolliert werden. So bietet das Verfahren eine einzigartige Möglichkeit zur Erforschung des Mechanismus der Speichervorgänge.

LITERATUR

JANCSÓ, N. (1929) *Z. exper. Med.*, **64**, 256.

JANCSÓ, N. (1931) *Klin. Wschr.*, **10**, 537.

JANCSÓ, N. (1955) Speicherung: Stoffanreicherung im Retikuloendothel und in der Niere. Akadémiai Kiadó, Budapest.

URSPRUNG UND BIOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN DER HISTIOZYTEN IN KULTUREN VERSCHIEDENER GEWEBE*

G. GODINA

ISTITUTO DI ANATOMIA DEGLI ANIMALI DOMESTICI, UNIVERSITÀ DI TORINO

In sämtlichen Organen bestehen, in verschiedener Anzahl, Zellen, welche besonders durch ihre Teilnahme an den Schutzvorgängen des Organismus, teilweise auch durch ihr zytologisches Gepräge charakterisiert sind. Das sind diejenigen Elemente, die von METSCHNIKOFF (1892) als Makrophagen von RANVIER (1891) als Klasmatozyten, von MARCHAND (1898) als Adventitialzellen, von RENAUT (1906) als ragiokrine Zellen, von MAXIMOW (1902) als ruhende Wanderzellen bezeichnet wurden; heute wird der Ausdruck Histiozyten (KIYONO, 1914) vorgezogen; sie sind die Komponenten des von ASCHOFF als retikulo-endothelial bezeichneten Systems.

Es besteht kein Grund, den Unterschied zwischen Histiozyten und Makrophagen aufrecht zu erhalten, wie mehrere Verfasser es tun. Beide haben dieselben biologischen Eigenschaften und die zytologischen Unterschiede, die zwischen ihnen bestehen, sind unbeständig.

Die Histiozyten verschieben sich unter Einwirkung bestimmter Reize; die Ortsveränderung findet durch das Austreiben von zytoplasmatischen Fortsätzen von verschiedenen Formen statt; diese sind entweder plump und kurz, oder lang und dünn; oft verzweigen sie sich und enden in zarten Membranen. In ihrem Zytoplasma ist eine beschränkte Anzahl von Einschlüssen enthalten.

Die Makrophagen sind freie, meist rundliche Zellen, gekennzeichnet durch die Anwesenheit einer ausgedehnten, zarten und durchsichtigen undulierenden Membrane, die sich in ständiger Bewegung befindet, und als Mittel zur Verschiebung der Zellen dient. Die Makrophagen enthalten eine wechselnde Anzahl von Lipid-Tröpfchen und Vakuolen verschiedener Größe, die sich mit Neutral-Rot färben, und nicht selten auch phagozytiertes Material verschiedener Herkunft.

Unter den Eigenschaften der Histiozyten muß ihre große Plastizität hervorgehoben werden; sie sind imstande, ihre Form rasch zu verändern und sich unter gewissen Umständen in epithelioide Zellen und in Riesenzellen zu verwandeln; aus diesem Grunde bezeichnete sie MAXIMOW als Polyblasten.

In noch höherem Maße als die morphologischen und zytologischen Eigentümlichkeiten sind die vielfältigen funktionellen Eigenschaften interessant. Dazu gehört die Kolloidopexie oder Granulopexie (Atrocytose), d. i. die Fähigkeit im Zytoplasma, verschiedene aufgelöste oder in feinen kolloidalen Suspensionen befindliche Stoffe, wie die sauren elektronegativen Vitalfarb-

* Ausgeführt mit Unterstützung des italienischen Consiglio Nazionale delle Ricerche.

stoffe, kolloidales Silber, Rußteilchen, usw., die in den Organismus eingeführt werden, intensiv aufzuspeichern. Sie sind auch imstande, grobe Teile organischer und anorganischer körperfremder Materialien (Bakterien, Kohlen- oder andere Staub-Teilchen), sowie Zellen oder Fragmente von toten Zellen zu phagozytieren und die einverleibten organischen Stoffe mittels ihrer Fermente zu verdauen. Sie greifen aktiv in den Stoffwechsel der Lipiden, des Cholesterols, verschiedener Vitamine, des Eisens ein, sowie auch in den intermediären Stoffwechsel von endogenen und exogenen Eiweißkörpern. Sie nehmen an der Bildung der Gallenfarbstoffe teil, indem sie auf Kosten des Hämoglobins der phagozytierten Erythrozyten, Materialien verarbeiten, die später von den Leberzellen aufgespeichert werden. Angeblich behalten die Histiozyten latente hämopoietische Fähigkeiten, die im Verlaufe verschiedener Blutkrankheiten erwachen können (FERRATA). Sie sollen auch an der Aufspeicherung und am Transport chemotherapeutischer Produkte beteiligt sein (ASCHOFF). Man nimmt auch an, daß sie Antikörper erzeugen, und so an den Immunitätsvorgängen teilnehmen.

Es wurde bewiesen, daß die Glykolyse dieser Zellen hoch ist und daß sie ein ausgedehntes Fermentativ-Vermögen besitzen. Toxischen Substanzen, wie Arsen und gewissen bakteriellen Exotoxinen gegenüber sind sie widerstandsfähiger als andere Zellen; sie überleben besser als andere Zellen in mangelhaften oder sauerstoffarmen Mitteln. Es wurde bewiesen, daß es ihnen, dank ihrer Fermente, möglich ist, in der Gewebekultur die Protiden des Plasmas oder des Serums auszunützen und diese in Stoffe zu verwandeln die auch für die Fibroblasten nutzbar sind (CARREL und EBELING, 1922; CHÈVRE-MONT, 1942).

Im Jahre 1924 führte ASCHOFF, besonders auf Grund der Ergebnisse mit Vitalfärbungen (GOLDMANN, KIYONO), den Begriff des »retikulo-endothelialen Systems« ein, in der Absicht, alle Zellen, die die Farbe aufnehmen, in einen einzigen Komplex einzuordnen, indem er ihnen besondere Schutzvermögen gegen äußerst verschiedene schädigende Erreger, toxischer und infektiwer Natur, zuschrieb. In das System werden die Retikulumzellen der Milz, sowie des Knochenmarks und der Lymphknoten, die Endothelien der venösen Milzsinusse und von mehreren Organen, deren Kapillaren die Charaktere der Sinusoiden haben, sowie die Bindegewebshistiozyten und die Blutmonozyten, einbezogen.

Die Auffassung ASCHOFFS wurde mit weitverbreitetem Beifall aufgenommen und wird jetzt noch, besonders von Pathologen, befolgt; doch rief der Ausdruck »retikulo-endothelial« Verwirrung hervor und erwies sich als unangebracht.

Es besteht keinerlei Beziehung zwischen dem Bestand eines von sogenannten Retikulinfasern (die den kollagenen Fasern der fibrösen Gebilde sehr ähnliche Eigenschaften besitzen) gebildeten Netzes und der Anwesenheit von Histiozyten.

Ebenso ungenau ist der Ausdruck »endothelial«, da nur die Endothelien Bezirke weniger histiozytärer Natur sind.

Ich schließe mich demzufolge den Kritiken an, die verschiedene Histologen (MAXIMOW, LEVI, BORNER-PATZELT, PETERSEN, CHÈVREMONT, usw.) an der Auffassung ASCHOFFS und an dem Ausdruck »Retikulo-endotheliales System«, sowie an dem später von Volterra eingeführten Ausdruck »Retikulo-histiozytäres System« geübt haben. Es handelt sich nämlich nicht um ein

System im Sinne eines morphologisch gut definierten Komplexes, sondern nur um eine Analogie im Verhalten verwandter Zellen, die im Organismus verstreut sind (LEVI). Ich halte die Auslegung, nach welcher die Histiozyten einen funktionellen Stand (*état histiocytaire*, CHÈVREMONT) darstellen, welchen Zellen verschiedener Natur unter bestimmten Umständen annehmen können, der Wahrheit viel entsprechender (siehe weiter unten).

Über die histiozytären Zellen gibt es eine äußerst umfangreiche Literatur. Wer diesbezüglich Auskünfte wünscht, kann die Monographie LEVIS: »Explantation, besonders die Struktur und die biologischen Eigenschaften der in vitro gezüchteten Zellen und Gewebe« und die späteren Beiträge von CHÈVREMONT benützen.

Die Methode der Gewebezüchtung brachte einen sehr großen Fortschritt in der Erforschung der Histiozyten mit sich:

1. weil es möglich wurde, ihre zytologischen und biologischen Eigenschaften »in vivo« zu analysieren;
2. weil man in der Gewebekultur lange Zeit das Schicksal gegebener Zellen verfolgen kann.

Auf diese Weise erhielt man sichere Ergebnisse über ihren Ursprung.

Die Histiozyten und die Makrophagen in der Gewebekultur

Während es im fixierten Präparat nicht immer leicht ist die histiozytären Zellen zu erkennen, da diese mit einer äußerst mannigfaltigen Morphologie an verschiedenen Stellen (Retikulumzellen der Milz und der hämopoietischen Organe, Histiozyten des Bindegewebes, freie Makrophagen der Milz, Blutmonozyten, Kuppfersche Zellen der Leber, usw.) auftreten können, haben in der Gewebekultur die lebenden Histiozyten und Makrophagen so klar ersichtliche Eigentümlichkeiten und sie offenbaren eine von den anderen Zellen so weit verschiedene Bewegungstätigkeit, daß ihre Identifizierung keine Schwierigkeit bereitet, wie es aus dem Film, den ich vorführen werde, hervorgehen wird.

In jeder beliebigen Kultur, was immer das Gewebe sein mag, das man züchtet, und welches auch das Alter des Embryos sein mag, von welchem das Material her stammt, ist einige Tage nach der Herstellung der Kulturen, zwischen den anderen Elementen, eine gewisse Anzahl histiozytärer Zellen in der Wanderungszone anwesend; sowohl in den Mesenchym-Explantaten, als auch in denen von subkutanem Bindegewebe, besonders aber in denen von quergestreiftem Muskelgewebe, kann die Zahl der histiozytären Zellen sehr groß sein, so daß sie in mancher Kultur die Zellen anderer Natur weit überwiegen können. Auf diesen Punkt werden wir im folgenden zurückkommen.

Bekanntlich haben die Histiozyten in der Kultur die Neigung, sich an der Interfacies zwischen dem Plasma-Gerinnsel und dem Deckgläschen oder an der unteren Plasmafläche, in Kontakt mit dem Flüssigkeitsschleier der sie benetzt, anzuordnen; falls im Gerinnsel Fremdkörper, wie z. B. Baumwollfasern (CHÈVREMONT, 1942), anwesend sind, häufen sich die Histiozyten in Kontakt mit diesen an.

Der vorgeführte Film ist in Zusammenarbeit mit Dr. BARASA und Dr. GOBETTO hergestellt worden, in der Absicht festzustellen, ob Histiozyten verschiedenen Ursprungs eigene Merkmale besitzen, und ob diese

lange erhalten bleiben. Die Aufnahmen sind bei Phasenkontrast, unter verschiedenen Vergrößerungen, durchgeführt worden.

Der erste Teil des Films soll die amöboide Tätigkeit der Histiozyten erläutern, die in Explantaten von quergestreiften Muskeln der hinteren Gliedmaße von Hühnerembryonen am 10–12. Bebrütungstag vorhanden sind, der zweite Teil gibt Histiozyten des Mesenchyms des Schädeldachs von Hühnerembryonen von 5–6 Tagen wieder; der dritte Teil Histiozyten aus Explantaten vom Herzen von Hühnerembryonen von 5–7 Tagen, der vierte Teil Histiozyten aus der braunen interskapulären Fettanlage von Mausföten am Ende der Tragzeit. Andere Teile des Films betreffen besondere Forschungsgebiete, über die ich im weiteren berichten werde.

In den Kulturen von quergestreiften Muskeln, Mesenchym und Herz, haben die Histiozyten, die überwiegend die Merkmale der Makrophagen angenommen haben, verschiedene Größen, doch analoge Eigenschaften. Sie bestehen aus einer zentral gelegenen dunkleren Masse, welche den Kern enthält, und aus einem peripheren, hyalinen, sehr durchsichtigen Teil, der als undulierende Membrane bezeichnet wird. Der Zentralteil enthält gekrümmte Chondriokonten, zahlreiche mit Neutralrot färbbare Vakuolen und eine veränderliche Zahl von Lipid-Tröpfchen. Nach meinen Beobachtungen besteht ein gegensätzliches Verhältnis zwischen der Zahl der Lipid-Tröpfchen und der der flüssigen Vakuolen.

Die undulierende Membrane, die sich oft auf den ganzen Zellumfang oder auf dessen größeren Teil erstreckt, erhält ihr Gepräge vor allem durch ihre homogene Struktur, die mit dem Hyaloplasma der Zentralmasse identisch ist; sie ist in dauernder Bewegung, und verändert rasch ihre Form und ihre Ausdehnung; sie wird abwechselnd teilweise zurückgezogen oder sie dehnt sich, wie ein dünner, vom Wind bewegter Schleier (CARREL) weiter aus. Oft bildet sie während der Bewegung mehr oder weniger weite Falten; diese Falten, ebenso wie auch jene Teile des Membranumfangs, welche dem Deckgläschen anhaften, erscheinen bei Phasenkontrast als schwarze, meist unregelmäßige Linien, deren Aussehen sich in sehr kurzer Zeit verändert (Fig. 1 und 2).

Die undulierende Membrane verdankt ihre besonderen Eigenschaften ihrer äußersten Dünne*; die geformten Teile (Vakuolen, Fetttropfen, Chondriokonten) sind nicht im Stande in sie einzudringen.

Falls die Makrophagen sich auf der Oberfläche ausdehnen und dem Deckgläschen völlig anhaften, erscheint die undulierende Membrane sehr ausgedehnt und untersteht in diesen Fällen, obgleich im Besitz einer lebhaften Aktivität, bloß unerheblichen Form- und Ausdehnungsveränderungen, mit äußerst langsamer Wanderung der Zellen (Fig. 3). Aber die Membran behält ihre physikalischen Eigenschaften (Durchsichtigkeit und Dünne) auch in den im Medium freischwebenden Zellen; wobei sie ihre Form dauernd verändert.

Manchmal können sich in verschiedenen Zellen (Fibroblasten, Myoblasten, usw.) die peripheren Teile in Hyaloplasmaschleier fortsetzen, welche

* In den Amöbozyten der Wirbellosen, welche analoge Merkmale wie die Histiozyten der Wirbeltiere aufweisen, errechnete FAURÉ-FREMIET (1925, 1927, 1929, 1934) ihren Durchmesser, mit einer besonderen Methode, über die zu berichten hier nicht der Fall ist; er beträgt nach ihm 0,1–0,2 μ . Etwas höhere Werte fand POLICARD (1926) in der undulierenden Membrane der Makrophagen der Wirbeltiere.

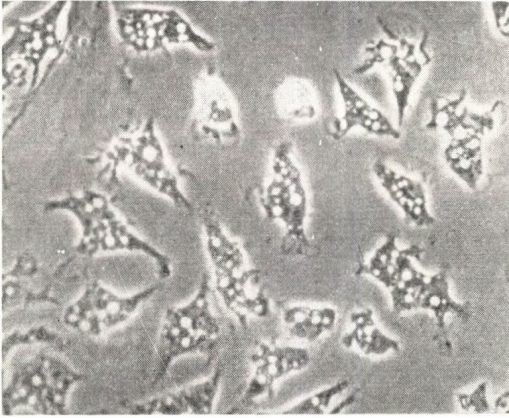


Abb. 1. Lebende Makrophagen (Skelettmuskulatur eines Hühnerembryos am 11ten Bebrütungstage). Aus einem Phasenkontrastfilm (340 \times). Bei der Mehrzahl der Makrophagen ist die gefaltete, undulierende Membrane sichtbar; im zentralen Abschnitte der Zellen zahlreiche Vakuolen verschiedener Größe.

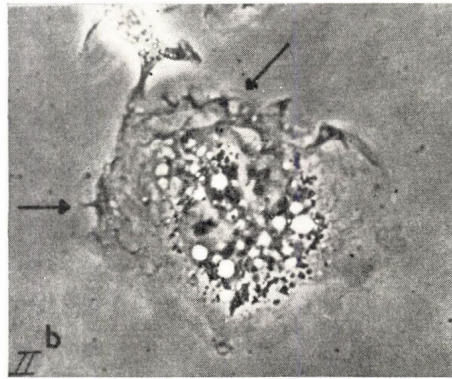
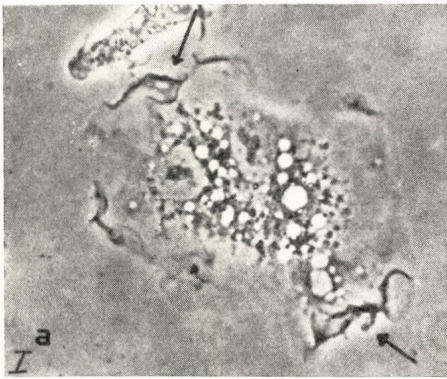


Abb. 2. Lebender Makrophage. Wenige Minuten Zeitabstand zwischen *a* und *b*. (Skelettmuskulatur eines Hühnerembryos am 11ten Bebrütungstage). Aus einem Phasenkontrastfilm (640 \times). Änderungen in der Form der undulierenden Membrane. Die Pfeile weisen auf Gegenden der undulierenden Membrane, in denen Tröpfchenaufnahme (Pinozytose) stattfindet. Im zentralen Abschnitte helle Vakuolen, Lipidtröpfchen (Lipochondrien) schwarz, und zwei Kerne.

anscheinend dieselben Merkmale wie der undulierenden Membrane der Makrophagen aufweisen und auch ebenso dünn sind. Der wesentliche Unterschied zwischen dem Histiozyten und jedweder anderer Zelle besteht aber darin, daß in letzterer, wenn die Zelle nicht mehr dem Deckglas anhaftet, die Hyaloplasmaschleier zurückgezogen werden, während beim Hystiozyten die Membran weiterbesteht und eine charakteristische Form der Bewegung annimmt, auch wenn die Zelle sich vom Deckglase losgelöst hat. Die inneren Gründe dieses Verhaltensunterschiedes wurzeln aller Wahrschein-

lichkeit nach in den Eigenschaften des Histiozytenprotoplasmas. Es ist jedenfalls völlig gerechtfertigt, die undulierende Membran der Histiozyten als eigenartiges Organell anzusehen.

Der undulierenden Membrane gebühren außer der Fortbewegung der Zelle auch andere Funktionen, besonders die Aufnahme von Flüssigkeitströpfchen vom Medium; sie werden von kleinen Falten der Membrane um-

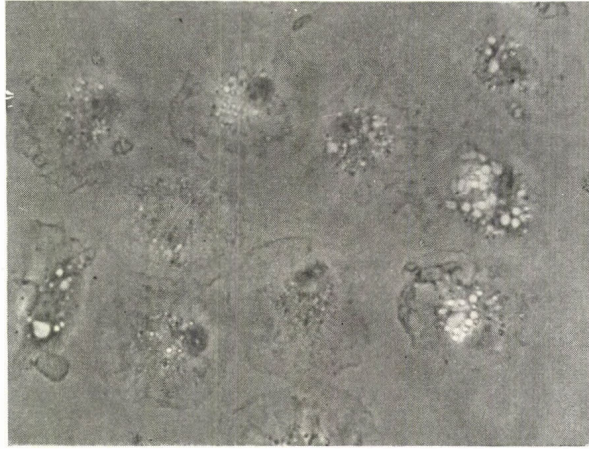


Abb. 3. Lebende, stark abgeplattete, epithelioide Makrophagen. (Kultur von Schädel-dachmesenchym eines Hühnerembryos am 6ten Bebrütungstage.) Aus einem Phasenkontrastfilm (450 \times). Große Ausdehnung der undulierenden Membrane. Im zentralen Abschnitte spärliche kleine Vakuolen und Lipidtropfen.

geschlossen, einverleibt und nachher in den zentralen Teil der Zelle geschleppt, wo sie sich, gewöhnlich in äußerst kurzer Zeit, auflösen. Aber gewisse Tröpfchen bestehen, bevor sie verschwinden, ziemlich lange weiter. Es ist dies das Pinozytose genannte Phänomen, welches vor mehreren Jahren von LEWIS (1931, 1937) in den Makrophagen entdeckt und in allen Einzelheiten studiert wurde.

Man nimmt an, daß die Makrophagen auf diese Weise imstande sind, die Interstitialflüssigkeiten zu filtrieren und zu säubern, indem sie gelöste Stoffe oder im Medium enthaltene Kolloide zurückhalten und eventuell für ihren Stoffwechsel benutzen; auch durch die Membrane können auf diese Weise wenig diffusible Stoffe in die Zelle eindringen (CHAPMAN-ANDRESEN und HOLTER, 1955). Das eingeführte Wasser dürfte später, mittels einer Art Dialyse, in mikroskopisch unsichtbarer Form ausgeschieden werden.

Die Pinozytose ist aber keine ausschließliche Eigenschaft der histiozytären Zellen. In den Gewebekulturen kann sich diese Erscheinung in Zellen verschiedener Natur offenbaren; unerläßlich ist dafür die Bedingung, daß die Zellen sich auf der Oberfläche ausdehnen und zarte hyaloplasmatische Schleier ausstrecken. Die Pinozytose wurde in den peripheren Zellen von Epithelialmembranen, an den Extremitäten von in Wachstum begriffenen Neuriten beobachtet (HUGHES, 1953; GODINA, 1955). Weiterhin haben wir sie in Herzzellen, in Fibrozyten, in den spindelförmigen Zellen, die aus Explantaten

von quergestreiften Muskeln auswandern, und sogar am ausgedehnten Ende von dicken vielkernigen Muskelsprossen beobachtet. Übrigens ist es schon lange bekannt, daß die Pinozytose in den Krebszellen sehr aktiv ist.

Ein Teil des Films ist jenen Histiozyten gewidmet, welche von den Zellen der Anlage von braunem Fett vom *Mus musculus* stammen, die ich

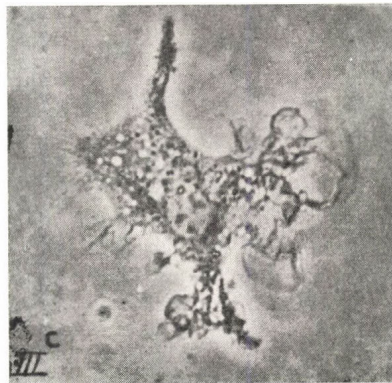
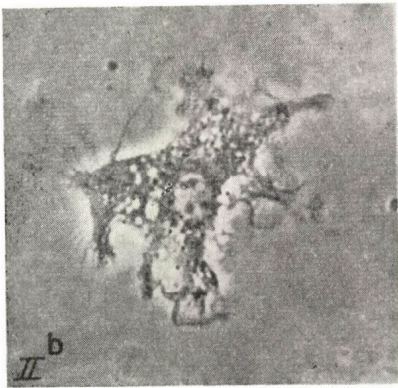
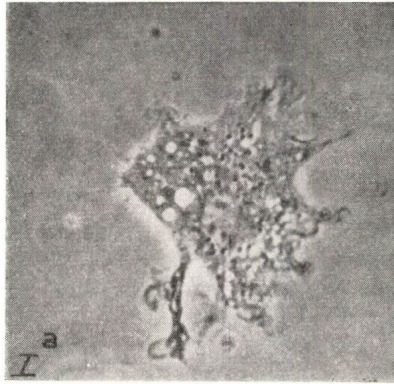


Abb. 4. Lebender Histiozyt. Wenige Minuten Zeitabstand zwischen *a*, *b*, und *c*. (Kultur von der braunen, interskapulären Fettanlage eines Foetus von *Mus musculus* fast am Ende der Tragzeit.) Aus einem Phasenkontrastfilm ($600\times$). Der Histiozyt weist unregelmäßige Form auf. Plumpe zytoplasmatische Fortsätze werden ständig ausgestreckt und zurückgezogen; ihr Ende breitet sich in undulierende Membranen verschiedener Ausdehnung aus. Im Zytoplasma Vakuolen und schwarze Lipidtröpfchen.

zum ersten Male im Jahre 1938 beschrieb. Die Bewegungserscheinungen dieser Zellen haben, im Vergleich zu denen anderer Makrophagen, ein eigenes Gepräge. Ihre Form ändert sich ständig, indem diese Zellen plumpe Fortsätze austrecken, welche sich am Ende in mit äußerst reger Aktivität begabte undulierende Membranen ausbreiten; diese Fortsätze werden später zurückgezogen und es bilden sich andere an verschiedenen Stellen (Fig. 4). Einzelne

Fortsätze können sich beträchtlich verlängern, und als lange Fäden erscheinen. Während dieser Formveränderungen wird das Zytoplasma von Flüssigkeitsströmen durchflossen, die jehe Verschiebungen der eingeschlossenen Teile (Fetttröpfchen, Vakuolen) in die Richtung der Fortsätze oder von diesen der zentralen Masse zu verursachen. Die Histiozyten des braunen Fettes dehnen sich manchmal an der Oberfläche beträchtlich aus, indem sie verschiedene Fortsätze aussenden; in diesen Fällen ist es schwer, sie von den Fibrozyten zu unterscheiden. Aber dieses Bild ist vorübergehend. Nach einiger Zeit werden die Fortsätze zurückgezogen, die undulierende Membrane erscheint wieder und die Zelle gewinnt ihre charakteristischen Merkmale zurück. Diese von den Zellen des braunen Fettgewebes herstammenden Histiozyten enthalten außer den Vakuolen äußerst kleine Lipidtröpfchen, die unter Phasenkontrast als schwarze Körner erscheinen. In manchen Zellen sind sie sehr zahlreich; im weiteren Verlaufe vermehrt sich ihre Zahl, aber sie fließen nie zu größeren Fett-Tropfen zusammen. Durch diese Eigenschaften unterscheiden sie sich beträchtlich von den fettigen Histiozyten die von CHÈVREMONT (1942) in Gewebekulturen sekundärer, subkutaner Fett-Anlagen von Hühnerembryonen beschrieben wurden; auch letztere enthalten eine hohe Anzahl Fett-Tröpfchen, welche aber nie so klein sind.

Im Hinblick auf das Problem, das wir uns gestellt haben, glauben wir den Schluß ziehen zu können, daß die Histiozyten des Primärfettgewebes, wenigstens in den ersten Tagen der Kultur, ziemlich verschiedene Merkmale, im Vergleich zu jenen anderer Gewebe, aufweisen. Aber wir erkennen in Übereinstimmung mit CHÈVREMONT an, daß die Unterschiede sich vermindern, wenn sie die Merkmale der Makrophagen annehmen. Die Makrophagen, welches Gewebes sie auch sein mögen, haben in der Gewebekultur ähnliche Eigenschaften.

Ein kleiner Teil des Films zeigt Makrophagen, die von quergestreiften Muskelfasern stammen, welche Teilchen von Vegetalkohle phagozytiert haben. Dieser Teil behandelt eine Forschung, die meine Mitarbeiter ERBER, GOVERNA und MOLLO gegenwärtig durchführen; sie untersuchen das Verhalten der Makrophagen, wenn dem Kulturmedium Staub zugefügt wird.

Die protoplasmatische Aktivität der mit Kohleteilchen gefüllten Makrophagen erscheint stark verändert. Sie sind nur in beschränktem Maße imstande, sich in der Oberfläche auszubreiten; sie strecken rasch kleine, mehrfache undulierende Membranen aus und ziehen sie jäh wieder zurück wobei sie sich nur in ganz beschränktem Maße verschieben. Eine Tatsache, die mir interessant erscheint, wurde festgestellt: die phagozytierten Kohleteilchen verschieben sich langsam und werden im Innern des Makrophagen fragmentiert. Der Mechanismus, der ihre Zerstückelung verursacht, ist vorläufig unbekannt.

Herkunft und Natur der histiozytären Zellen

Es wurde in der Vergangenheit auf Grund zweier verschiedener Auffassungen versucht den Ursprung der in den Geweben vorhandenen histiozytären Zellen zu erklären; die eine wurde vorwiegend von der amerikanischen Schule, die andere von der deutschen aufrecht erhalten.

Nach CARREL und EBELING, LEWIS und teilweise auch MAXIMOW, stammen die Histiozyten von den Blutmonozyten her, die aus den Gefäßen

ausgewandert sind und sich in den Geweben niedergelassen haben; für diese Autoren ist der Ausdruck Monozyt mit dem von Histiozyt gleichbedeutend.

MÖLLENDORFF nimmt dagegen an, daß die Gewebhistiozyten von der Umwandlung von Fibroblasten herkommen; im Blute nehmen die Histiozyten die Eigenschaften der Monozyten an, aber das Blut ist nur ein Durchgangsort.

Meiner Meinung nach enthalten beide Auffassungen einen Kern von Wahrheit, aber in der starren Form, in der sie vorgetragen wurden, erweisen sie sich als unvollständig. Die Forschungen über Gewebezüchtung in den letzten zwanzig Jahren erlauben, das Problem der Herkunft der histiozytären Zellen in neuem Licht zu betrachten.

Die spontane histiozytäre Umwandlung von Zellen verschiedener Gewebe »in vitro«

Schon in der Vergangenheit bemerkten zahlreiche Autoren, daß Zellen verschiedener Natur sich in den Kulturen in Makrophagen umwandeln können (Lymphozyten und Monozyten des Blutes, MAXIMOW, 1925; Monozyten, CARREL und EBELING, 1926; Zellen der hämatopoietischen Gewebe, LEVI und BUCCIANTE, 1928; FISCHER und DOLJANSKY, ERDMANN, BOENER und HERZOG; Mesenchymzellen, MAXIMOW, DANTSCHAKOFF und LAGUESSE, FAURÉ-FREMIET und GARRAULT, usw.; Zellen aus Explantaten von embryonalem Herzen — die sogenannten Fibroblasten — und Fibrozyten des Bindegewebes, auch von Erwachsenen, FISCHER, W. und M. MÖLLENDORFF, EPHRUSSI, HUGHES, PARKER; Zellen von der braunen Fettanlage vom Fetus des *Mus musculus*, GODINA, 1938).

THOMAS (1934—1940) erbrachte den Beweis, daß auch epitheliale Elemente des Dotterentoderms (Reinkulturen!) sich in Makrophagen verwandeln können. Und CHÈVREMONT (1942) bewies die histiozytäre Umwandlung verschiedener anderer Zelltypen: der von Myotomen und von quergestreiften Fasern herstammenden Zellen, der glatten Muskelzellen des Amnions, der Zellen der fettigen Anlagen des subkutanen Gewebes.

Später bemerkte WEISS (1944) die histiozytäre Umwandlung von Schwannschen Zellen, FREDERIC (1950—51) von Leberzellen, GOGLIA (1955) von pigmentierten Epithelialzellen des Netzhautepitheliums, STANEK (1953) von Mikroglia- und Neurogliazellen (schon von VERNE beschrieben).

Ich selbst habe verschiedene Male in Kulturen von Mesenchym und von embryonalem Herzen (Fig. 5) die histiozytäre Umwandlung beobachtet. Ich kann auch den von CHÈVREMONT als erster erbrachten Beweis bestätigen, daß eine reichlich spontane histiozytäre Verwandlung in Explantaten von differenzierten quergestreiften Muskelfasern aus Hühnerembryonen am 10.—12. Bebrütungstag, stattfindet. Ich habe mit Hilfe der Kinematographie belegen können, daß von den dicken vielkernigen Sprossen die aktiv vom Ende der durchschnittenen Muskelfasern des Explantates sprießen, sich spindelförmige Zellen abteilen, und ein Teil von ihnen sich in Makrophagen verwandelt. Man unterscheidet Übergangsformen zwischen den beiden; der Verwandlungsvorgang kann Schritt für Schritt in den im Brutschrank aufbewahrten Kulturen verfolgt werden. Die Verwandlung einiger dieser Zellen, die

sicherlich muskulärer Natur sind, in Makrophagen ist durch einige Bilder des Films, den ich vorführe, belegt. Die Zellen strecken am Ende einer oder beider Fortsätze undulierende Membranen aus, die zuerst klein, dann nach und nach ausgedehnter werden; und in diesen beobachtet man in gewissen Augenblicken eine rege Pinozytose. Im Zytoplasma sammeln sich mit Neutralrot färbbare Vakuolen, die immer zahlreicher werden, und die Lipidtröpfchen nehmen an Zahl und manchmal an Größe zu; in der Zwischenzeit verändert auch der Kern sein Aussehen. Manchmal zieht die Zelle die Fortsätze zurück und wird zu einem runden Makrophagen, mit einer typischen undulierenden Membrane; andere Male verkürzen sich die Fortsätze, aber sie bestehen lange weiter. Nach den Angaben von CHÈVREMONT erfolgt die Verwandlung dieser Zellen in der Zeitspanne von 4–8 Stunden.

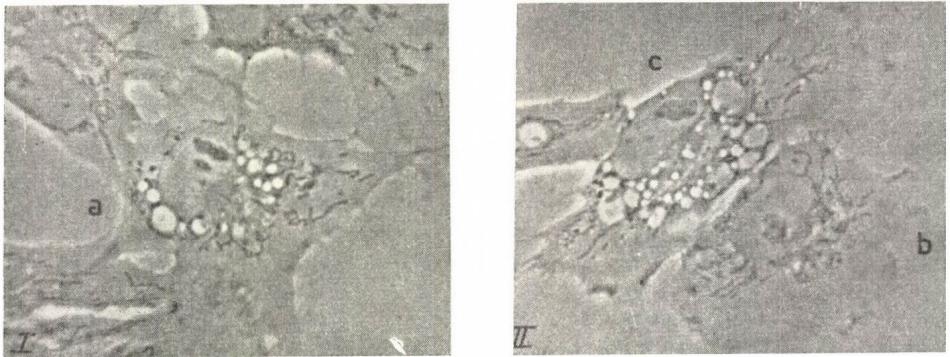


Abb. 5. Lebende Zellen (von einer Herzkultur eines Hühnerembryos am 6ten Bebrütungstage), die in Begriff sind, sich in Histiocyten zu verwandeln. Aus einem Phasenkontrastfilm (850 \times). Im Zytoplasma der Zellen *a* und *c* sind zahlreiche helle Vakuolen verschiedener Größe enthalten; in der Zelle *b* sind sie noch spärlich. Fädige Mitochondrien und einige schwarze Lipidtröpfchen (Lipocondrien). Die Zellen *a* und *c* weisen schon eine ausgedehnte undulierende Membrane auf.

Von den gesamten angeführten Angaben ausgehend hat sich die moderne Auffassung des »histiozytären Zustandes«, die schon in früheren Arbeiten von MÖLLENDORFF (1931) und von LEVI (1935) angedeutet worden war, nach und nach bekräftigt. Die histiozytären Zellen sind nämlich weder als ein spezifisch differenzierter Zellstamm, noch als undifferenziert gebliebene oder der Entdifferenzierung entgegengegangene Elemente anzusehen. Die Histiocyten stellen hingegen einen besonderen zellulären Zustand dar — den sogenannten histiozytären Zustand; dieser kann von Zellen verschiedener Natur, auch solchen, die hochdifferenzierten Geweben angehören, angenommen werden. Der histiozytäre Zustand wird durch besondere zytologische Merkmale, aber vor allem durch eigentümliche biologische Eigenschaften, gekennzeichnet. Die Form- und Strukturänderungen der Zellen, die den histiozytären Zustand annehmen, hängen von Veränderungen ihrer funktionellen Eigenschaften ab (CHÈVREMONT, 1942). Im Falle der histiozytären Zellen stehen wir also einem typischen Beispiel von »Modulation« nach der Auffassung von WEISS gegenüber.

Es gibt auch jetzt noch Autoren, die die Auffassung des histiozytären Zustandes nicht anerkennen (MÜHLETHALER, 1952; usw.) und die Ansicht vertreten, die Makrophagen, die in den Kulturen auftreten, stammen alle von histiozytären, im Explantat schon bestehenden Zellen. Aber, abgesehen vom direkten Beweis in den Kulturen von Übergangsformen zwischen Zellen verschiedener Natur (Fibrozyten, Muskelelementen, usw.) und Makrophagen, scheint es mir, daß es auch indirekte Beweisgründe gibt, die nur dann eine Erklärung finden, wenn man die Verwandlung von Zellen verschiedener Natur in Makrophagen zugibt. Ich habe feststellen können, daß in gewissen Kulturen von Hühnerembryomesenchym am 5.—6. Bebrütungstag fast alle Zellen der Wanderungszone, schon nach 24—48 Stunden »in vitro«, die Kennzeichen der Makrophagen angenommen haben. Ich gebe zu, daß das explantierte Gewebe eine gewisse Anzahl Histiozyten schon im Embryo enthält; aber, wie man durch eine direkte Überprüfung, nach Färbung mit Neutralrot, leicht feststellen kann, sind die Histiozyten noch zahlenmäßig beschränkt und man kann nicht annehmen, die enorme Zahl, die sich in den Kulturen nach einigen Tagen »in vitro« bildet, stamme nur von den schon existierenden (die Mitosen sind bei Histiozyten ziemlich selten!) und eventuell von den wenigen in den Gefäßen vorhandenen Monozyten. Dieselben Betrachtungen gelten für gewisse Kulturen von quergestreiften Muskeln in hängendem Tropfen, die man 5—6 Tage lang, ohne Passagen oder Waschungen altern läßt; der allergrößte Teil der Zellen der Wanderungszone wird zu typischen Makrophagen. Man kann sich diesbezüglich auf eine alte Feststellung von LEVI berufen. Im Jahre 1934 schrieb er: »In vielen Kulturen von Herzgewebe, die verschiedene Tage lang nicht transplantiert worden sind, werden die Zellen beweglich, stellen sich mit einer undulierenden Membrane aus, die manchmal sehr weit ist, und scheinen eine beträchtliche Menge des von ihnen aufgehäuften Fettes zu benutzen.«

In allen diesen Fällen handelt es sich wahrscheinlich um Kulturen unter ungünstigen Lebensbedingungen; um überleben zu können, nehmen die Zellen den histiozytären Zustand an. Jedenfalls soll diese Annahme durch weitere Untersuchung bestätigt werden.

Faktoren, die die histiozytäre Verwandlung der Zellen in den Kulturen bestimmen

Verschiedene Autoren haben versucht, die histiozytäre Verwandlung von »in vitro« gezüchteten Zellen verschiedener Gewebe auf experimentellem Wege hervorzurufen, indem sie dem Medium verschiedentliche chemische Stoffe beifügten, die Reizung oder leichte Vergiftungen der Zellen verursachten, oder indem sie die Kulturen besonderen physikalischen Behandlungen unterwarfen (Tuberkulin, FISCHER, 1927; konzentrierte Leukozytenextrakte und bakterielle Infektionen, HAAN, 1927; Erwärmung der ganzen oder eines Teiles der Kultur, MÖLLENDORFF, 1929; Resektion eines Sektors der Kultur, EPHRUSSI, 1930; Trypan-Blau in konzentrierter Lösung und Arsenkarbonat, MÖLLENDORFF, 1931; Waschung der Kultur in sauerstoffhaltiger und aufgewärmter Ringerlösung, KOKOTT, 1931; Autolysate von Typhus-Bazillen oder ihre Toxinen, Atropinsulfat, SPADAFINA, 1933; pH-Abänderungen, FERINGA und HAAN, 1934). Man erhielt mit diesen Versuchen verschiedene Ergebnisse, deren Erklärung oft Schwierigkeiten bereitete.

Das Problem wurde von THOMAS (1935, 1936, 1938) und von M. und S. CHÈVREMONT (1942, 1945, 1948) mit einer genaueren Technik in Angriff genommen.

THOMAS versuchte die Wirkung zahlreicher reiner chemischer Stoffe (Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Salzsäure, Barit, Cholesterol, Natriumoleat, Palmitilcholin-Chlorhydrat, Lysozytin) auf Herz-Kulturen und besonders auf Reinkulturen von Dotterepithelium aus (es hatte sich aus vorangegangenen Forschungen ergeben, in diesen letzteren betrage der Prozentsatz der Epithelialzellen, die die spontane histiozytäre Verwandlung durchführen, 3%). Gewisse Stoffe erwiesen sich als wirksam, andere nicht. Eine beträchtliche Zunahme der histiozytären Verwandlung wurde durch Beifügung von kleinen Mengen Natriumhydroxyd dem Kulturmedium erreicht; das Kaliumhydroxyd ist dagegen weniger wirksam. Aber die Ergebnisse waren unbeständig und unregelmäßig.

Genauere Resultate wurden von THOMAS mit einer anderen Substanzgruppe, den Verbindungen des quaternären Ammoniums, erreicht. Es ergab sich, daß das Cholinchlorid, das Neurinbromid, das Tetrametilammoniumchlorid, das Trimetiletilammoniumchlorid in sehr verdünnten Lösungen (M/500, M/800, M/1000), in kleinen Dosen den Kulturen beigelegt, sehr wirksam sind (man erhielt eine histiozytäre Verwandlung resp. von 53%, 50%, 44%, 49% der Zellen). Andere Stoffe derselben Gruppe erwiesen sich dagegen als weniger wirksam.

M. und S. CHÈVREMONT nahmen diese Versuche wieder auf und dehnten sie aus, indem sie Kulturen von Skelettmuskeln und von subkutanem Bindegewebe benutzten. Sie stellten fest, daß wenn man Kulturen mit schwacher oder keiner histiozytären Verwandlung, die flüssige Phase von Kulturen in Carrelflaschen mit reichlicher spontaner histiozytärer Verwandlung beigelegt, äußerst zahlreiche Histiozyten in den ersteren erscheinen. Durch chemische und physikalische Vorgänge bewiesen sie, daß die wirksame, in der Flüssigkeit enthaltene Fraktion thermostabil ist; sie ist dialysierbar, in Wasser, Äthylalkohol und Aceton löslich, und in Petrolether unlöslich; sie widersteht der Austrocknung, aber sie wird bei Anwärmung in einem stark alkalischen Medium zerstört. Das Cholin wurde als der wirksame Stoff angenommen und der experimentelle Beweis dafür erbracht. Es ergab sich nämlich, daß die flüssige Phase der Kulturen, die reichliche histiozytäre Verwandlung aufzeigen, sich im Verlaufe des »in vitro« Lebens mit Cholin anreichert, so daß dieser Stoff klar meßbar wird. Falls aber das Cholin der wirksamen Flüssigkeit ausgefällt oder durch Cholin-Oxydase zerstört wird, verliert die Flüssigkeit jede Wirksamkeit, gewinnt sie aber durch Hinzufügung von reinem Cholin wieder.

Es ergibt sich also, daß die spontane histiozytäre Verwandlung der Zellen »in vitro« durch einen chemischen Determinismus geregelt wird. Der verantwortliche Faktor dafür ist das Cholin.

Es scheint allerdings, daß gewisse, schwer bestimmbare zelluläre Bedingungen erfüllt werden müssen, damit die Verwandlung in Makrophagen zustandekommt. Es wurde sowohl in Herzkulturen des Carrelstammes, als auch in anderem Material bemerkt, daß die Zellen die Eigenschaft, sich in Makrophagen zu verwandeln, nach einiger Zeit »in vitro« (oft schon nach einigen Passagen) einbüßen oder wenigstens, daß diese Möglichkeit sehr selten wird (FISCHER, 1924; CARREL und EBELING, 1926; EPHRUSSI und HUGHES, 1932; FAURÉ-FREMIET und GARRAULT, 1932; THOMAS, 1934—38). Dies stellte auch

CHÈVREMONT (1939—1942, 1945—1947) in Kulturen von quergestreiftem Muskel fest; die Zellen muskulärer Herkunft entdifferenzieren sich nach einigen Passagen und nehmen fibroblastisches Aussehen an; unter diesen Bedingungen verwandeln sie sich nicht mehr in Histiozyten, auch wenn reines Cholin dem Kulturmedium beigelegt wird. Dagegen bewirkt noch die Beifügung der wirksamen, komplexen, aus Carrelflaschen entnommenen Flüssigkeit, die histiozytäre Verwandlung einer gewissen Anzahl dieser »Fibroblasten«. Außer dem Cholin sind also andere, in der Flüssigkeit enthaltene Elemente unerlässlich; es sind dies die »zellulären Faktoren der histiozytären Verwandlung« (CHÈVREMONT), die von einem gegebenen strukturellen und funktionellen Zustand der Zellen abzuhängen scheinen. Sie sind in den Zellen sofort nach der Herausnahme aus dem Embryo vorhanden (vielleicht ergeben sie sich aus den Stoffwechselvorgängen), aber sie gehen nach einer Periode von »in vitro« Leben verloren, vielleicht als Folge der Stoffwechselveränderungen, die mit den Entdifferenzierungsvorgängen, denen die Zellen aller Gewebe in der Kultur unterliegen, zusammenhängen.

Damit die histiozytäre Verwandlung zustandekommt, ist es also notwendig, daß die Zellen die potentielle Fähigkeit zur Verwandlung besitzen; diese Fähigkeit wird durch die Einwirkung eines äußerlichen Faktors, der vom Cholin dargestellt wird, verwirklicht (CHÈVREMONT, 1947).

Die histiozytäre Verwandlung und ihr Determinismus im Organismus

Ist die Auffassung des »histiozytären Zustandes«, wie sie in den vorhergehenden Seiten dargestellt worden ist, auch für den Organismus gültig? Und wird die histiozytäre Verwandlung »in vivo« von einem chemischen Determinismus, ähnlich jenem der in den Kulturen veranschaulicht wurde, bestimmt? Verschiedene Beobachtungen scheinen dies zu bestätigen. Ich werde mich auf die Wichtigsten beschränken.

Verschiedene Autoren bewiesen, daß auch »in vivo« Zellen verschiedener Natur die histiozytäre Verwandlung antreffen können, sowohl unter normalen, als auch unter pathologischen Bedingungen. MÖLLENDORFF bezieht dies auf die Fibrozyten des normalen Bindegewebes im allgemeinen, CHÈVREMONT (1942) auf die glatten Muskelzellen und auf die Fibrozyten der in Rückbildung begriffenen puerperalen Gebärmutter.

In Herden von Muskelregeneration (CHÈVREMONT, 1943; BETZ, 1948, 1951) sowie auch in verschiedenen Entzündungsvorgängen (SIRTORI und PIZZETTI, 1946) oder bei Geschwulsten der Muskeln (FIRKET und CORNIL, 1944; FIRKET und BRABANT, 1946; MARTIN, FEROLDI und VANZANGES, 1950; MARTIN, DINA und FEROLDI, 1951) wurde wiederholt bei Mensch und Tier bewiesen, daß Histiozyten und Makrophagen sich durch Verwandlung der quergestreiften Muskelfasern bilden können, ähnlich, wie es in den Kulturen beobachtet wurde.

Es scheint also demzufolge, daß die Möglichkeit einer histiozytären Verwandlung von Zellen verschiedener Natur auch für den Organismus belegt ist.

Die Histiozyten und die Makrophagen, deren Erscheinen, in gewissen Organen, im Verlaufe verschiedentlich pathologischer Vorgänge, manchmal in sehr großer Anzahl, beobachtet wird, können vielfacher Herkunft sein. Ein Teil stammt von denen ab, die in den Geweben bereits bestehen und sich

eventuell durch Mitose vermehren können; andere können ihre Herkunft von Blutmonozyten, die aus den Gefäßen ausgewandert sind, herleiten; noch weitere können sich endlich »in situ« bilden, durch Verwandlung von Zellen verschiedener Natur.

Weniger zahlreich sind die Angaben über die Faktoren, die im Organismus die histiozytäre Verwandlung bestimmen und regeln. Doch scheint aus verschiedenen Beobachtungen die Wichtigkeit des Cholins im Mechanismus dieser Verwandlung hervorzugehen. Es hat sich nämlich ergeben, daß in der Milz, die, wie bekannt, an histiozytären Zellen besonders reich ist (Retikulumzellen, freie Makrophagen, Endothel der venösen Sinusse), eine beträchtliche Menge Cholin enthalten ist (KAHANE und LEVY, 1939). In einem Herd menschlicher Muskelgranulomatose, in dem zahlreiche Histiozyten und Makrophagen von den quergestreiften Muskelfasern abstammen, wurde durch biologische Dosierung die Anwesenheit einer viel höheren Cholinmenge (38 γ /Gramm/Gewebe) als im angrenzenden normalen Muskelgewebe (1 γ /Gramm) gefunden (FIRKET und CORNIL, 1944).

Bei Ratten, nach intramuskulärer Injektion von Cholin oder Lecithin, wurde die direkte Verwandlung von quergestreiften Muskelfasern in Histiozyten und Makrophagen bewiesen (MARTIN, DINA und FEROLDI, 1951). Andererseits inhibiert in Herden von Muskelregeneration, in denen, wie gesagt, sich viele histiozytäre Zellen bilden, die Injektion von Cholin-Oxydase (Ferment, das das Cholin neutralisiert) die histiozytäre Verwandlung (BETZ, 1948, 1951).

Nach CHÈVREMONT (1948) kann der Ursprung des Cholins in den Geweben des Organismus verschiedentlich sein. Das Cholin kann sich durch — von Enzymen regulierte — Hydrolyseprozesse aus den Lecithinen bilden; diese finden sich in den Zellen entweder als geformte Einschlüsse, oder auch mit anderen protoplasmatischen Bestandteilen verbunden. Sphingomyeline, Karbitine, oxyaminierte Säuren, die am Aufbau der Proteine teilnehmen, und auch Spaltprodukte, scheinen dem Cholin als Ursprung dienen zu können (GUGGENHEIM, 1934, 1940; THOMAS, 1936, 1946; CRISTOL, 1942). Cholin kann sich auch durch Spaltung des von den parasympathischen nervösen Endfortsätzen befreiten Azetylcholin bilden (CHÈVREMONT, 1948).

Es ist doch nicht unwahrscheinlich, daß außer Cholin auch noch andere Stoffe »in vivo« am chemischen Determinismus der histiozytären Verwandlung teilnehmen können; es scheint zum Beispiel, daß dem Histamin dabei eine wichtige Rolle zukommt (JANCSÓ, 1931, 1944; TÖRÖ, 1942).

LITERATUR

Es werden nur die nach 1942 erschienenen Arbeiten erwähnt. Was die vorhergehenden betrifft, verweise ich auf die Monographie von LEVI: »Explantation, besonders die Struktur und die biologischen Eigenschaften der in vitro gezüchteten Zellen und Gewebe«, in *Erg. Anat. Entwicklgesch.*, **31**, 125—707, 1934, und auf die darauffolgenden Schriften von CHÈVREMONT die im Text mit einem Sternchen versehen sind.

BETZ, H. (1948) *C. R. Soc. Biol.*, **142**, 1177.

BETZ, H. (1948) *C. R. Soc. Biol.* **142**, 1179.

BETZ, H. (1951) *Arch. Anat. Microsc.*, **40**, 46.

BETZ, H. (1951) *Arch. Anat. Microsc.*, **40**, 114.

CHAPMAN-ANDRESEN, C., HOLTER, H. (1955) *Exp. Cell Res., suppl.*, **3**, 52.

*CHÈVREMONT, M. (1942) *Arch. Biol.*, **53**, 281.

- CHÈVREMONT, M. (1943) *Arch. Biol.*, **54**, 377.
 CHÈVREMONT, M. (1943) *Acta. biol. Belgica*, **60**, 1.
 CHÈVREMONT, M. (1944) *C. R. Soc. Biol.*, **138**, 884.
 *CHÈVREMONT, M. (1948) *Biol. Rev.*, **23**, 267.
 CHÈVREMONT, M. (1953) *XV Congrès Soc. Int. Chirurgie. Lisbonne*, 177.
 *CHÈVREMONT, M., CHÈVREMONT-COMHAIRE, S. (1945) *Acta Anatomica*, **1**, 95.
 CHÈVREMONT, M., CHÈVREMONT-COMHAIRE, S. (1953) *C. R. Ass. Anat.*, (40), 120.
 CRISTOL, P. (1942) *Précis de chimie biologique médicale*. Masson, Paris.
 FIRKET, J., BRABANT, H. (1946) *Arch. Stomat, Liège*, **1**, 1.
 FIRKET, J., CORNIL, A. (1945) *C. R. Soc. Biol.*, **139**, 51.
 FREDERIC, J. (1950) *C. R. Soc. Biol.*, **144**, 1245.
 FREDERIC, J. (1951) *Rev. Hématol.*, **6**, 423.
 GOGLIA, G. (1955) *Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim.*, **31**, 153.
 GODINA, G. (1955) *Z. Zellforschg.* **42**, 77.
 GODINA, G., GOBETTO, A. (1956) *Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim.*, **52**, 498.
 GODINA, G., GOBETTO, A. (1956) *Atti Soc. Ital. Anat.*, 299, Roma.
 GUGGENHEIM, M. (1940) *Die biogenen Amine*. Karger, Basel.
 HUGHES, A. (1953) *Jour. of Anat.* **87**, 150.
 KAHANE, E., LEVY, J. (1939) *Bull. Soc. Chim. biol. Paris*, **21**, 250.
 JANCÓS, M. (1931) *Klin. Wochschr.*, **10**, 537.
 JANCÓS, M. (1941) *Magyar. orv. Arch.*, **42**.
 LEVI, G. (1954) *Trattato di Istologia*, U. T. E. T., Torino.
 MARTIN, J. F., DINA, M. A., FEROLDI, J. (1951) *Arch. Ital. Ist. Patol.* **24**, 205.
 MARTIN, J. F., FEROLDI, J., VAUZANGES, B. (1950) *Rev. Med. Moyen Orient*, Beirouth, **2**, 129.
 MÜHLETHALER, J. P. (1952) *Acta Anatomica*, **15**, 156.
 MÜHLETHALER, J. P. (1952) *Acta Anatomica* **15**, 289.
 SIRTORI, C., PIZZETTI, F. (1946) *Tumori*, **32**, 20.
 STANEK, J., MUNGYEROWA, G. (1953) *Časopis Slov. Akad. Vied. Bratislava*, **8**, 375.
 TÖRÖ, I. (1942) *Z. mikr. anat. Forschg.*, **52**, 552.
 THOMAS, P. (1946) *Manuel de biochimie*, Masson, Paris.
 WEISS, P. (1944) *Anat. Rec.*, **88**, 205.

UNTERSUCHUNGEN ÜBER ENTSTEHUNG UND VERHALTEN DER HISTIOZYTEN NACH PERMEABILITÄTSSTÖRUNGEN DER TERMINALEN STROMBAHN DES KEIMLINGS

H. FISCHER

FRAUENKLINIK DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT (CHARITÉ), HUMBOLDT-UNIVERSITÄT, BERLIN

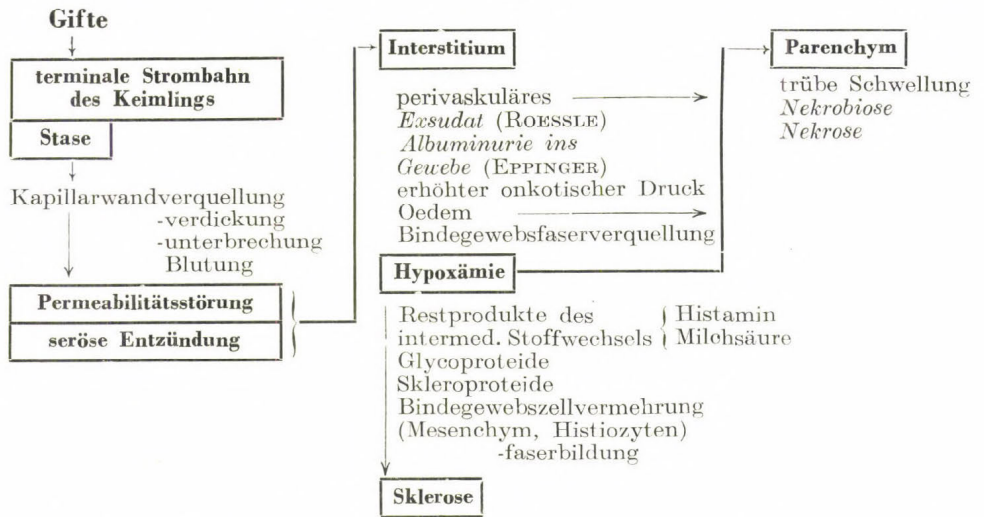
Permeabilitätsstörungen der terminalen Strombahn des Keimlings haben Veränderungen im Interstitium sowie am Retikuloendothel zur Folge. Durch unsere Untersuchungen sich entwickelnder Eier (Kaninchen und Katzenhai, *Scylliorhinus stellaris*), sind wir in der Lage, auch pathologische Vorgänge am Keimling und der Placenta des Menschen, vergleichend pathologisch-anatomisch zu betrachten. Wir haben als Beispiel einer sehr erheblichen Permeabilitätsstörung beim Menschen einen Hydrops fetus et placentae im 8. Monat bei der Rh-Inkompatibilität ausgewählt.

Gifte, die an der terminalen Strombahn des Keimlings angreifen, führen zu Veränderungen im Interstitium. Ihr Anlaß sind Störungen der Blutströmung, die zur Kapillarerweiterung und Stase des Blutes führen. Wir haben unsere Untersuchungen zuerst mit Nikotin (FISCHER, 1957), später mit Allylformiat und Histamin durchgeführt. Die beiden letzteren Stoffe wurden in einer Dosierung, wie sie EPPINGER (1949) zur Herstellung der serösen Entzündung an der Leber des Hundes benutzt hatte, angewandt.

Das Schema über die Pathogenese des Fruchttodes nach Einwirkung von Giften auf die terminale Strombahn des Keimlings, das unter Benutzung unserer Ergebnisse angefertigt wurde, macht auf Veränderungen an der Kapillarwand und im Interstitium aufmerksam.

Wir beobachten eine Kapillarwandverquellung und nekrobiotische Erscheinungen an den Kernen der Endothelzellen. In der Folge kommt es zu einer Permeabilitätsstörung der Kapillarwand mit einem Ödem im Interstitium. Die Sklerosierung in diesem Raum ist nach den Untersuchungen von SCHALLOCK (1953) sowie auch von SCHWARZ (1955) bedingt durch den Sauerstoffmangel im Gewebe. Es kommt dabei zur Ansammlung hochmolekularer und polymerer Substanzen wie Eiweiß und Glycoproteiden. So wie bei diesem Zustand eine Vermehrung der mesenchymalen Elemente stattfindet (SCHWARZ, 1955), so kann er auch als Anlaß zur Entstehung der Histiozyten im Gewebe (SCHALLOCK, 1953) angesehen werden. JANCsó (1941) und TÖRÖ (1942) haben schon 1941 und 1942 festgestellt, daß die perivaskulären Histiozyten des Retikuloendothels in der interzellulären Gewebssubstanz der Kapillarwand gespeicherte Stoffe aufnehmen und in das umgebende Bindegewebe tragen. Sie haben dabei die Ansicht vertreten, daß bei Permeabilitätsstörungen die interzelluläre Zementsubstanz »klebrig« (JANCsó, 1955) wird und hierbei strömende dispersoide Teilchen fixiert. HUECK (1953) vertritt, was den Zustand der Gewebssubstanz anbetrifft, eine ähnliche Auffassung. Sie besagt, daß sowohl die interzelluläre Grundsubstanz als auch die des zwischenzelligen

Zur Pathogenese des Fruchttodes nach Einwirkung von Giften auf die terminale Strombahn des Keimlings



Spaltraumes völlig verflüssigt werden könne. HUECK sieht dieses Verhalten als wesentliche und häufig in Erscheinung tretende Folge erhöhter Durchlässigkeit der Blutgefäßwand bei regelwidrigen örtlichen Blutströmungen an.

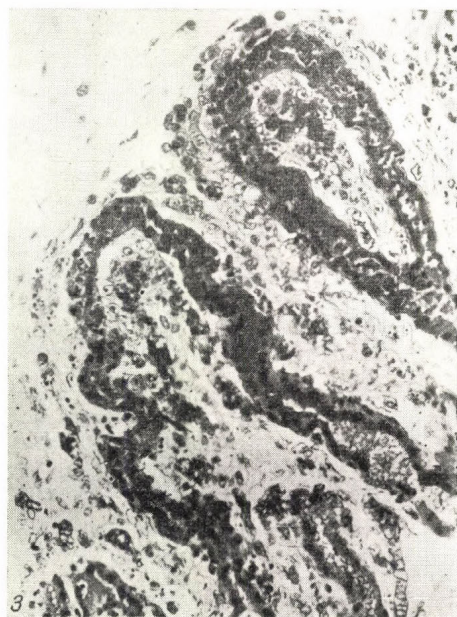
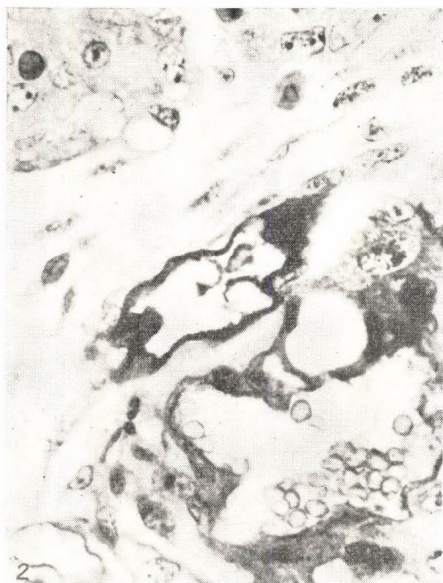
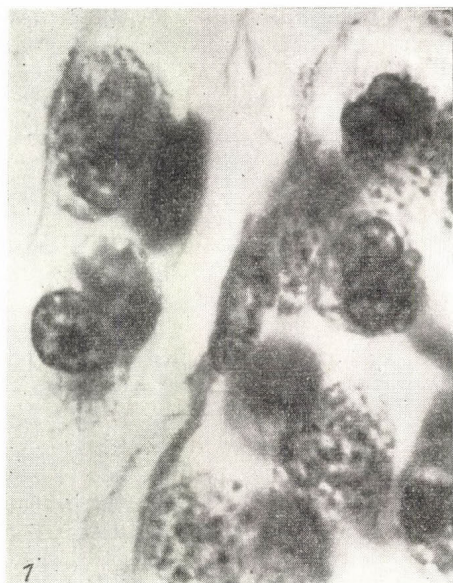
An der terminalen Strombahn des Haifischkeimlings beobachten wir in vivo nach Zusatz von Allylformiat und Histamin zum Meerwasser unter dem Lupen- und Auflichtmikroskop sehr deutlich eine Ausbildung von Stasen. Sie treten zuerst im Dottersackkreislauf und den Kapillarschlingen (äußere Kiemen) der aus den Aortenbögen sich entwickelnden Kiemenarterien auf. Bei einem Zusatz von 2 mg Histamin/100 ml Meerwasser beobachten wir nach eingetretener

Abb. 1. Keimling des Katzenhais Sc 2/23. Stieve, Paraffin, 5 μ , Goldner. (2200 \times) 24^h in 40 mg Nikotin/100 ml Seewasser, 48^h in reinem Seewasser. Kapillare unterhalb der Kopfhaut mit irreversibler Stase. Schräg durch die Abb. geht von links oben nach rechts unten eine Endothelzelle mit vergrößertem Kern und fein verteiltem Chromatin. Die Kapillarwand ist verquollen, rechts z. T. in Auflösung. Über der Kapillare links Histiocyt mit phagozytiertem rotem Blutkörperchen (rechts vom Kern). Unter der Endothelzelle in der Kapillare Histiocyten

Abb. 2. Kaninchen-Placenta vom 18. Tag der Gravidität Hi 113 D. Stieve, Paraffin, 5 μ , Goldner. (800 \times) 3 mg Histamin/kg. Versuchsdauer 3^h. Verquollene fetale Kapillarwand mit Eiweißspeicherung und Erythroblasten in Autolyse. Links Trophoblastrohr mit mütterlichen Erythrozyten. Interstitielles Ödem mit Verquellung der Bindegewebsfasern und Erythroblast in Autolyse

Abb. 3. Kaninchen-Placenta vom 19. Tag der Gravidität Hi 52 c. Stieve, Paraffin, 5 μ , Goldner. (310 \times) 3 mg Histamin/kg. Versuchsdauer 6^h. Ausschnitt aus der dem Fetus zugewandten Lappchenzone der Placenta. In den Trophoblastschlingen fetale Erythrozyten mit nekrobiotischer Kapillarwand und Stasen. Interstitielles Ödem und vermehrte Mesenchymzellen, Bindegewebsfasern und Histiocyten. Trophoblastströmen in Nekrobiose mit Stase mütterlichen Blutes (rechts unten)

Abb. 4. Kaninchen-Placenta vom 19. Tag der Gravidität Hi 52 c. Stieve, Paraffin, 5 μ , H. E. (2200 \times) 3 mg Histamin/kg. Versuchsdauer 6^h. Fetales Gefäß mit verquollener Kapillarwand. Rechts unten vom Gefäß Histiocyt mit Eiweißspeicherung



Stase eine Nekrose des Deckepithels der Kapillarschlingen. Wir können neben diesen regressiven auch progressive Vorgänge beobachten, die dem Bestreben einer Regeneration dienen. So haben wir derartige Erscheinungen bei einem 30 mm langen Embryo festgestellt. Der Keimling befand sich 24 Stunden in 40 mg Nikotin/100 ml Seewasser. Im Anschluß daran wurde er 48 Stunden lang in frisch zugeleitetem Meerwasser gehalten. Ein großer Teil der Stasen der terminalen Strombahn war nach dem Aufenthalt in reinem Seewasser nicht mehr erkennbar. Man konnte in den Gefäßgebieten, in denen eine Stase eingetreten war, sowohl im Dottersack als auch im Kreislauf des Keimlings eine normale Zirkulation beobachten. An Stellen mit irreversibler Stase des terminalen Gefäßgebietes des gleichen Keimlings (Abb. 1) zwischen Pallium und Anlage der Kopfhaut sowie an einer Kapillarschlinge der Kiemenarterien gehen am Retikuloendothel der terminalen Strombahn wesentliche Veränderungen in Szene. Die Histiozyten entstehen, soweit wir beobachten konnten, zum größten Teil aus dem Retikuloendothel. Sie gehen meist aus dem Perithel der Kapillaren aber auch aus dem Endothel hervor. Wir finden dann in Histiozyten umgewandelte Endothelzellen. Sie können die Kapillaren vollkommen ausfüllen und rote Blutkörperchen phagozytieren. Später beobachten wir zwischen den Histiozyten eine Zunahme der Bindegewebsfasern, also Vorgänge, die im Sinne einer Narbenbildung zu deuten sind.

Ähnliche Abläufe beobachten wir an den terminalen Gefäßen des Kaninchenkeimlings vom 18—20. Tag der Schwangerschaft. Beim Warmblüter treten Permeabilitätsstörungen jedoch mit weitaus schnellerer und heftigerer Reaktion des interstitiellen Mesenchyms und Retikuloendothels ein. Schon 3 Stunden (Abb. 2) nach einer intramuskulären Injektion von 3 mg Histamin/kg sehen wir eine Verquellung der Kapillarwand mit Eiweißeinlagerung (Rotfärbung nach Goldner) und beginnender Autolyse der Erythroblasten. Nach 6 Stunden (Abb. 3) kann das Interstitium mit Eiweiß und Fibrin aus den fetalen Kapillaren schon überschwemmt sein. In der gleichen Zeit finden wir im Zwischenraum vermehrte Mesenchymzellen. Wir beobachten hier ebenfalls die Vorgänge der Vermehrung mesenchymaler Elemente und Histiozyten, die Eiweiß speichern (Abb. 4 und 5). Gleiche Erscheinungen (Abb. 6) weisen die

Abb. 5. Kaninchen-Placenta vom 19. Tag der Gravidität Hi 52 c. Stieve, Paraffin, 5 μ , HE. (1500 \times)

3 mg Histamin/kg. Versuchsdauer 6^h. Fetale Gefäße und Erythroblasten in beginnender Autolyse, zwischen Mesenchymzellen und zugrunde gehenden Gefäßen zahlreiche Histiozyten mit Eiweißspeicherung

Abb. 6. Kaninchen-Keimling vom 19. Tag der Gravidität Hi 52 c. Stieve, Paraffin, 5 μ , Goldner. (1500 \times)

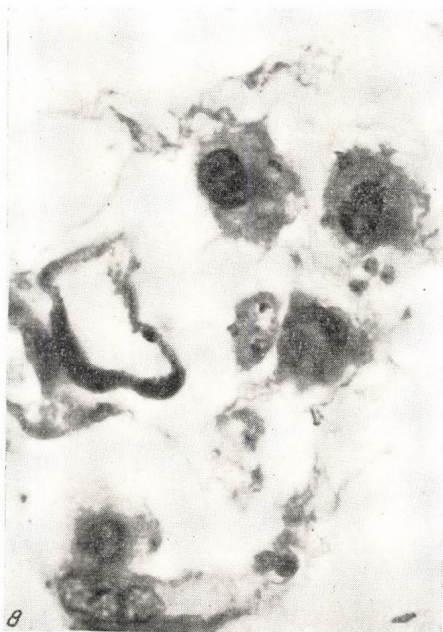
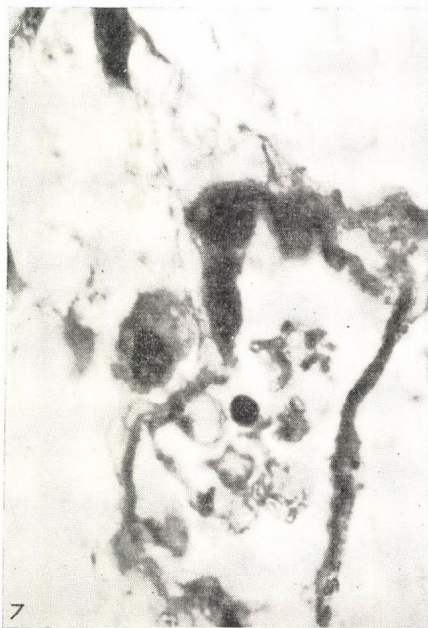
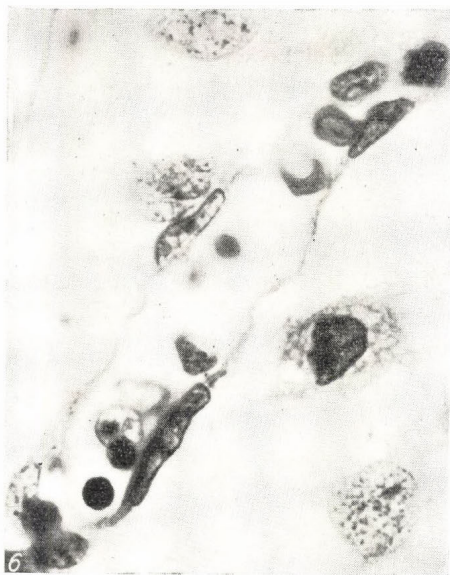
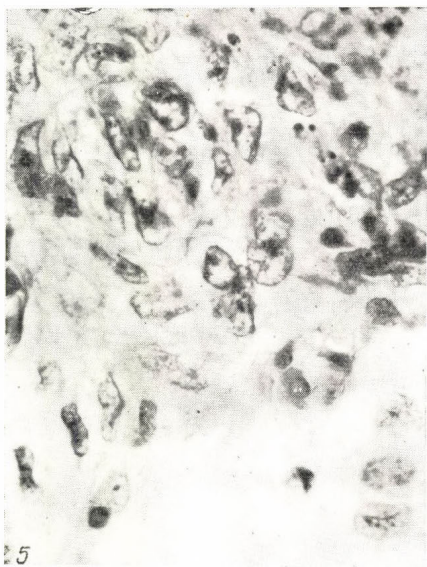
3 mg Histamin/kg. Versuchsdauer 6^h. Kapillaren aus der Gegend zwischen den Anlagen der dorsalen Rückenmuskulatur. Kern einer Endothelzelle mit Kernwandhyperchromatose. Rechts unterhalb dieser Zelle mit rundlichem, dunklem Kern Histiozyt mit Eiweißspeicherung und Vakuolenbildung im Plasma (Schaumzelle)

Abb. 7. Menschliche Placenta, M. h. n., 35. Stieve, Paraffin, 5 μ , Alloxan—Schiffsches Reagens. (1700 \times)

Fetale Kapillare eines Zottenastes. Verquollene Kapillarwand und aus einer Perithelzelle entstandener Histiozyt mit Eiweißspeicherung. Im Interstitium verquollene Bindegewebsfasern

Abb. 8. Menschliche Placenta, M. h. n., 35. Stieve, Paraffin, 5 μ , Alloxan—Schiffsches Reagens. (1800 \times)

Zugrundegehende fetale Kapillare mit pyknotischen Endothelkernen. In der verquollenen Kapillarwand ist Eiweiß gespeichert. 3 in das Interstitium abgewanderte Histiozyten mit Eiweißspeicherung



mesenchymalen Lager des Keimlings (Subcutis, Mesenchym zwischen den Anlagen der Körpermuskulatur) auf, auch hier finden sich vermehrt Histiozyten nach Permeabilitätsstörungen in der Nähe des terminalen Gefäßgebietes.

Beim Menschen können wir als Permeabilitätsstörung par excellence den Hydrops fetus et placentae bei der Rh-Inkompatibilität ansehen. Wir hatten, wie eingangs schon erwähnt, das Glück, eine Kreißende mit einem Morbus hämolyticus neonatorum, auch als Erythroblastose bezeichnet, zu entbinden. Die Herztöne des Kindes waren plötzlich abgesunken, so daß eine ganze Extraktion an den Füßen notwendig geworden war. Während dieses Eingriffes starb das Kind ab. Die Fixation der zu untersuchenden Gewebe wurde in Stieverscher Lösung vorgenommen.

Bei der Rh-Inkompatibilität führt die Antigen-Antikörperreaktion nicht nur zu einer Hämolyse, sondern auch zu einer direkten Schädigung der Kapillarwand (ZOLLINGER, 1956; PATZER und STECH, 1955). Die dabei auftretende Erythroblastose wird als Ausdruck einer intrauterinen Hypoxie aufgefaßt (DOERR, 1957). Als Folge der Permeabilitätsstörung treten Blutungen, Parenchymschädigungen und später einsetzende intraparenchymatöse Sklerosierung des Gewebes auf. In der menschlichen Placenta weist schon BICKENBACH (1950) auf die verquollene fetale Kapillarwand und auf das ins Interstitium übergetretene fetale Eiweiß hin. Bei der Rh-Inkompatibilität wie auch bei anderen Erkrankungen des Keimlings führt die Permeabilitätsstörung der terminalen Strombahn zu einer Mobilisation des Retikuloendothels. Im Interstitium der Placentarzotten beobachtet man sehr häufig Hofbauerzellen, sie werden heute von den meisten Untersuchern als Histiozyten angesehen. Schon früher wurden sie von ESSICK (1915) als Makrophagen im Sinne METSCHNIKOFFS gedeutet. Ähnliche Ansichten äußerte auch LEWIS (1924). Auf Grund histochemischer Untersuchungen von THOMSEN und NETZ (1955), THOMSEN (1956) und GELLER (1957) werden sie als stoffwechselaktive Zellen angesehen. GELLER bezeichnet ihre Lokalisation als nicht placental-spezifisch. Den Nachweis ihrer Unspezifität führten BAUTZMANN und SCHRÖDER (1955), indem sie Hofbauerzellen im Amnion und subkutanen Bindegewebe von menschlichen Embryonen beschrieben. Auch nach ihrer Ansicht ist die Hofbauerzelle nur eine placentare Ortsform und gehört zu den gewöhnlichen Ortsmakrophagen. Sie werden bei den meisten Erkrankungen der Zotte vermehrt gefunden. Als CHALETZKY-NEUMANNsche Zelle treten Histiozyten bei der Blasenmole an einzelnen Stellen vermehrt auf (LEWIS, 1924). Sie phagozytieren Eiweißstoffe, die die Strombahn des Keimlings verlassen haben und ins Gewebe übergetreten sind (Abb. 8). Zur Dar-

Abb. 9. Menschliche Placenta, M. h. n., 35. Stieve, Paraffin, 5 μ , Alloxan—Schiffsches Reagens. (1800 \times)

Fetale Kapillarwand mit Umwandlung von Endothel- und Perithelzellen in Histiozyten, die Eiweiß gespeichert haben. Autolyse des fetalen Blutes in der Kapillare

Abb. 10. Menschliche Placenta, M. h. n., 35. Stieve, Paraffin, 5 μ , Alloxan—Schiffsches Reagens. (1500 \times)

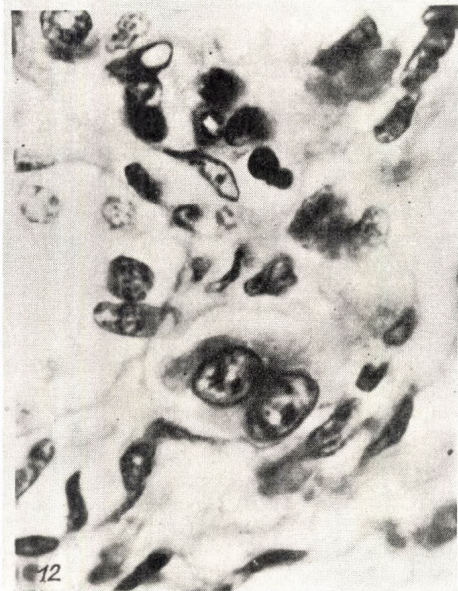
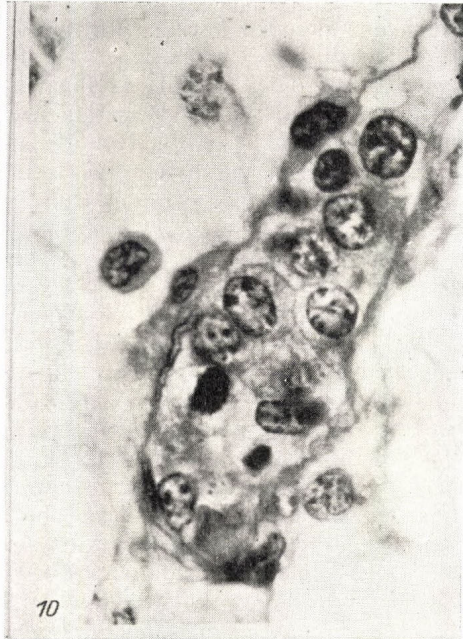
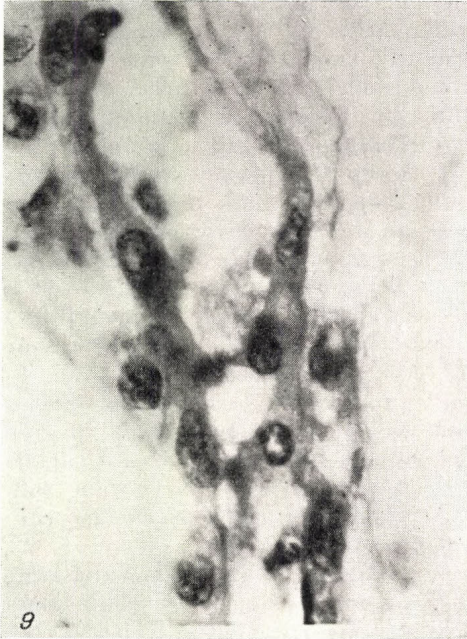
Fetale Kapillare mit Wandverquellung und eiweißspeichernden Histiozyten

Abb. 11. Menschliche Placenta M. VIII, M. h. n., 35. Stieve, Paraffin, 5 μ , Alloxan—Schiffsches Reagens. (2900 \times)

Rote Blutkörperchen phagozytlierender Histiozyt im perirenaln Bindegewebe

Abb. 12. Menschlicher Keimling M. VIII, M. h. n., 35. Stieve, Paraffin, 5 μ , Alloxan—Schiffsches Reagens. (1700 \times)

Histiozyten mit Eiweißspeicherung in der Nähe permeabilitätsgestörter Kapillaren im Bindegewebe der Lunge



stellung der Proteine wandten wir die Alloxan-SCHIFFSche Reaktion mit einer roten Farbdarstellung der Proteine an. Wir sehen häufig Eiweiß in die stark verquollene Kapillarwand eingelagert (Abb. 7), ebenso finden wir Eiweiß in feiner Verteilung im Interstitium. Die Kerne der Endothelzellen vergrößern sich bei Permeabilitätsstörungen (Abb. 9), sie sind längs-oval mit fein verteiltem Chromatin, in ihrem Plasma finden sich disperse Eiweißstoffe. Die Endothelzellen können sich bei Störungen der Permeabilität auch in Histiozyten umwandeln. Gelegentlich finden wir sie auch in Kapillaren (Abb. 10), die sie vollkommen ausfüllen können. Wird die Kapillarwand durch Autolyse zerstört, treten Serumeiweißstoffe vermehrt ins Interstitium über. Die meisten Histiozyten entstehen perivaskulär. Sie lösen sich anreichert mit Eiweißstoffen von der Kapillarwand ab (Abb. 7 und 8) und wandern ins Interstitium, wie es auch TÖRÖ (1942) bei seinen Histaminversuchen nach Tuscheinjektion an weißen Ratten beobachten konnte. Auch am Keimling selbst sind die Erscheinungen der Permeabilitätsstörung an der terminalen Strombahn zu erkennen. Wir sehen vermehrt Histiozyten im perirenaln Bindegewebe (Abb. 11), an der Lunge (Abb. 12) und der Pleura. Sie phagozytieren Eiweiß und rote Blutkörperchen, die aus den terminalen Gefäßen ins Interstitium übergetreten sind. Auch im subkutanen Bindegewebe des Keimlings beobachtet man häufig den Übertritt von Eiweiß. Man erkennt in diesem ödematös durchtränkten Gewebe zahlreiche Histiozyten. Auch hier werden aus den Gefäßen ausgetretene Erythrozyten beobachtet, die von Histiozyten phagozytiert werden.

Auf Grund unserer dargelegten Untersuchungen sind wir der Auffassung, daß das retikuloendotheliale Gewebe des Keimlings schon in der Embryonalzeit seine Funktion entfaltet. Sie besteht in der Speicherung und Phagozytose von Eiweiß und Erythrozyten, die durch Stase oder Austritt aus der Gefäßbahn funktionslos wurden. Mit dem Mesenchym leiten sie progressive, eine Regeneration anstrebende Vorgänge ein. Wir glauben, daß der größte Anteil der Hofbauerzellen der menschlichen Placenta nach ihrer Lokalisation und Funktion im Retikuloendothel ihren Ursprung hat. Sie sind keine organspezifischen Zellen. Bei Permeabilitätsstörungen werden im Keimling Histiozyten nicht nur im Amnion und subkutanen Bindegewebe angetroffen, worauf bei der Untersuchung des normalen Keimlings BAUTZMANN und SCHRÖDER (1955) hingewiesen haben, sondern vermehrt auch an anderen Orten, im perivaskulären und interstitiellen Gewebe des Keimlings beobachtet.

LITERATUR

- BAUTZMANN, H., SCHRÖDER, H. (1955) *Arch. Gyn.*, **187**, 65.
 BICKENBACH, W. (1950) *Arch. Gyn.*, **178**, 332.
 DOERR, W. (1957) *Ärzt. Wschr.*, **12**, 33.
 EPPINGER, H. (1949) *Permeabilitätspathologie*. Springer, Wien.
 ESSICK, CH. K. (1915) *Carnegie Contr. to Embryol.*, **2**, 6.
 FISCHER, H. (1957) *Zschr. Geb. u. Gyn.*, **149**, 30.
 GELLER, H. F. (1957) *Arch. Gyn.*, **188**, 481.
 HUECK, W. (1953) *Morphologische Pathologie*. Thieme, Leipzig.
 JANCsó, N. (1941) *Ber. Physiol.*, **126**, 475.
 JANCsó, N. (1955) *Speicherung*. Akadémiai Kiadó, Budapest.
 LEWIS, W. H. (1924) *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **35**.
 PATZER, H., STECH, O. (1955) *Münch. med. Wschr.*, **97**, 633.

- ROESSLE, R. (1923) *Verh. d. Dtsch. Ges. f. Path.*, **19**, 18.
 ROESSLE, R. (1928) *Verh. d. Dtsch. Ges. f. Path.*, **23**, 89.
 ROESSLE, R. (1937) *Verh. d. Dtsch. Ges. f. Path.*, **27**, 152.
 ROESSLE, R. (1933) *Virch. Arch.* **291**, 427.
 ROESSLE, R. (1944) *Virch. Arch.* **211**, 252.
 SCHALLOCK, G. (1953) *Verh. dtsch. Ges. Path.*, **37**, 86.
 SCHWARZ, W. (1955) In BARTELHEIMER, H., KÜCHMEISTER, H. Kapillaren und Interstitium, 5. G. Thieme, Stuttgart.
 THOMSEN, K. (1956) *Arch. Gyn.*, **187**, 264.
 THOMSEN, K., NETZ, L. (1955) *Arch. Gyn.*, **185**, 794.
 TÖRÖ, I. (1942) *Zeitschr. mikr. anat. Forschg.*, **52**, 552.
 ZOLLINGER, H. (1956) *Verh. dtsch. Ges. Path.*, **40**, 22.

MAKROPHAGEN IM ZENTRALNERVENSYSTEM

I. STANEK

LABORATORIUM FÜR EXPERIMENTELLE ZYTOLOGIE DER SLOWAKISCHEN AKADEMIE
DER WISSENSCHAFTEN UND HISTOLOGISCH-EMBRYOLOGISCHES INSTITUT
DER COMENIUS-UNIVERSITÄT, BRATISLAVA

Bei Gewebsschädigungen verschiedener Provenienz im Zentralnervensystem, bei Gehirnverletzungen und -Blutungen, bei Entzündungen und anderen akuten und chronisch-pathologischen Prozessen, aber auch unter physiologischen Umständen, kann man — wie allgemein bekannt — eine kleinere oder größere Menge von freien phagozytierenden und eventuell amoeboide migrierende Zellen — Makrophagen, beobachten.

Schon ältere Autoren, insbesondere Pathologen, erwähnen die Anwesenheit dieser Zellen im Gehirngewebe, und zwar noch früher, als sich die Möglichkeit ergab, sie mit den von HORTEGA DEL RIO entdeckten Mikrogliazellen in Zusammenhang zu bringen. Die alten Begriffe »Stäbchenzelle« (NISSL, 1904), »Gitterzelle« (ALZHEIMER, 1910) und »Fettkörnchenzelle« sind noch heute geläufig in der Literatur. Doch erst durch die Arbeiten von HORTEGA DEL RIO (1919—1922), PENFIELD (1928) und der sogenannten spanischen Schule wurde nicht nur die Beschaffenheit der sessilen Mikrogliazelle, sondern auch die Dynamik ihrer Umwandlungsmöglichkeiten erkannt und die Entstehung der mobilen phagozytierenden »Körnchenzellen« aus sessilen Mikrogliaelementen beschrieben, und zwar als Prozeß nicht degenerativen, sondern im Gegenteil progressiven Charakters, der in vivo im Zentralnervengewebe eine Aufgabe der Abwehr gegen Schädigungstoffe und des Abbaus und Entfernung der Zerfallsprodukte zu sichern hat.

I

Im allgemeinen kann man die freien Zellen, Makrophagen im Zentralnervensystem aus zwei Grundquellen ableiten. Es gibt heute im großen und ganzen keinen Streit darüber, daß die Hauptmasse dieser Makrophagen aus sessilen Mikrogliazellen stammt, daß aber in gewissen Stadien der pathologischen Erscheinungen sicher auch perivaskuläre Histiozyten und eventuell auch Endothelien der Gehirnkapillaren an diesem Prozeß teilnehmen können. Außerdem bleibt noch die strittige Frage einer Möglichkeit ihrer Entstehung aus einer dritten Quelle übrig, und zwar aus anderen Gliazellarten — Astrozyten und Oligodendroglia.

Die Entstehung der freien Makrophagen ist am deutlichsten bei ausgedehnten akuten, mit Zerfall des Nervengewebes verbundenen Prozessen zu beobachten, bei denen sie in größeren Mengen vorkommen. Bei langsam verlaufenden degenerativen Prozessen und unter physiologischen Bedingungen erscheinen sie nur sporadisch, und in geläufigen histologischen Schnitten sind sie nur schwer zu beobachten. Damit hängt — wie bekannt — auch eine

Unterscheidung von zweierlei Arten von Abbauprozessen zusammen: ein *fixer Abbau*, bei dem zur Entfernung des langsam und verhältnismäßig in kleinerem Ausmaß entstandenen Zelldetritus und den Abbauprodukten die fixen Gliaelemente eine ausreichende Tätigkeit leisten, indem sie speichern und gespeicherte Partikeln weiter an benachbarte, näher zu den Gefäßen gelegene Zellen (Astrozyten und Mikroglia) übergeben, wo sie dann schließlich von perivaskulären Histiozyten übernommen werden. Das Gegenteil bildet der *mobile Abbau*, verbunden mit weitläufiger und progressiver Einsetzung von Mikrogliazellen, die einer massenhaften Umwandlung von sessilen Elementen zu freien phagozytierenden und migrierenden Makrophagen unterlaufen. Diese Umwandlung beschleunigt bedeutend das Abtransportieren der Zerfallsprodukte zu den Gefäßen und zugleich die Dekomposition der durch Zerfall freigewordenen Stoffe. Mobiler Abbau ist also die eigentliche Domäne der massenhaften Erscheinung der Makrophagen in beschädigten Bezirken des Zentralnervensystems und kann als Ausdruck erhöhter, an schnelle Liquidation eines ausgedehnten Zerfallprozesses gelegener Ansprüche gedeutet werden. Außer der Speicher- und Transformationaufgabe, die nicht nur auf Mikroglia beschränkt ist, sondern sich auch in sessilen Astrozyten abspielt, kommt hier den Makrophagen als beweglichen Zellen in erster Reihe die Transportfunktion zu. Es ist dabei zu beachten, daß die reaktiven Prozesse am Beschädigungsort sich zuerst nur auf Gliaelemente beschränken und erst sekundär wird auch mesenchymales perivaskuläres Bindegewebe engagiert.

Die typischen ruhenden Mikrogliazellen unterlaufen bei ihrem Transformationsprozeß zuerst eine — öfters ziemlich starke — Körpverlängerung im Sinne einer Hypertrophie. Solche Formen haben noch eine verhältnismäßig große Ähnlichkeit mit sessilen Mikrogliazellen, am auffallendsten ist aber hier eine Tendenz zur Achsenverlängerung des Zellkörpers, des Kernes und der Ausläufer. Diese schon durch NISSL beobachtete »*Stäbchenzellen*« (Abb. 1 a, b, c) erscheinen in vielen Formvarianten und bilden das erste Stadium auf dem Wege zum Makrophagen. Ihre Kerne sind auch entsprechend verlängert, das Chromatin ist spärlicher geworden und das Zytoplasma sammelt sich vorwiegend an beiden Kernpolen an. Es wird angegeben (HORTEGA), daß sich diese Zellen ziemlich lebhaft auf mitotischem Wege teilen können, die Teilungen sind aber eher spärlich (METZ, CREUTZFELD, leider auch unsere Beobachtungen), und zwar auch in den frischen Proliferationsbezirken. Am wahrscheinlichsten ist auch hier die Amitose zu vermuten.

Diese Stäbchenzellen verwandeln sich dann über eine ganze Reihe von sehr veränderlichen, manchmal sogar bizarren Zellformen zu freien, beweglichen und stark phagozytierenden Makrophagen. In der Literatur finden sich für diese Zellen und ihre verschiedenen Varianten und Übergangsformen mehrere Bezeichnungen — *Schlauchzelle* oder *Kammerzelle* (SPIELMAYER, 1922), *compound granular corpuscle* (PENFIELD, 1928), *Gitterzelle* (ALZHEIMER, 1910) oder ein oft benutzter Termin »*Körnchenzelle*, *Fettkörnchenzelle*« (Abb. 1c—h). Es handelt sich hier um eine Umwandlung mit der Tendenz zum Abrunden des Zellkörpers, zum Einziehen der Ausläufer, wobei im Zytoplasma eine gröbere oder feinere Vakuolisierung entsteht. So bildet sich ein Makrophage mit einer kugeligen oder ovoiden Grundform, am meisten mit exzentrisch gelegenen Kern. Diese Grundform ist in der Lebensdynamik dieser Zellen einer ausgedehnten Formvariabilität unterworfen, die offenbar mit lokalen Gewebsbedingungen zusammenhängt. Besonders in einer Gewebekultur, wo die

Dichtheit des Gewebes nicht so groß ist, wie in vivo, und ihrer Aktivität daher mehr Raum geboten werden kann, ist sie sehr gut zu beobachten.

Im Zellkörper dieser Makrophagen sind phagozytierte Bestandteile der Blutzellen, Stückchen zerfallener Axonen, Myelintröpfchen in Form von größeren oder kleineren stark lichtbrechenden Kügelchen, andere sudanophile Stoffe und haematogenes Pigment zu finden. Verschiedene Zerfallsprodukte

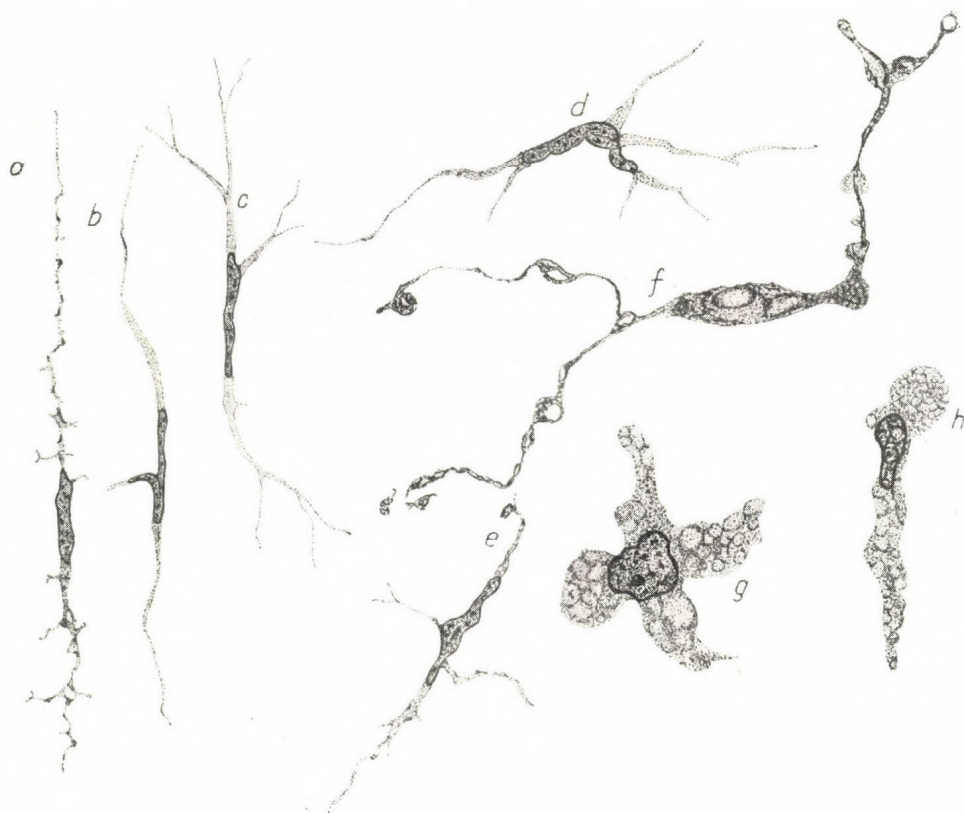


Abb. 1. Verschiedene Formen der progressiven Umwandlungen der Mikrogliazellen. *a, b, c* — Stäbchenzellen im NISSL-Präparat (SPIELMAYER, 1922); *d, e, f* — Verschiedene Stadien der Entwicklung einer Körnchenzelle im Hortege-Präparat (PENFIELD, 1928); *g, h* — Schlauch- oder Kammerzellen (SPIELMAYER, 1922) im NISSL-Präparat

des Nervengewebes sind hier einer Umwandlung zu lipiden resorptionsfähigen Stoffen ausgesetzt und in die Nähe der Gefäße transportiert, wo sie ins Blut abgegeben werden. Insbesondere die Zerfallsprodukte des Myelins verändern sich in sudanophile resorptionsfähige Stoffe, die schließlich als Spaltprodukte — Cholesterinester, Diglyceride, Fosfate, Ceramide und Fettsäuren — festzustellen sind.

Ein größerer Teil der Makrophagen zerfällt nach Erfüllung seiner Aufgabe und die gespeicherten Stoffe werden so extrazellulär und liegen frei im

Gewebe, aber auch eine Rückkehr der aktiven Zelle zum Ruhestadium ist nicht ausgeschlossen. Ohne Zweifel — wenn auch diese strittige Frage noch nicht endgültig gelöst ist — existiert bis zu gewissem Grade eine Möglichkeit der Reversibilität der progressiven Veränderungen der Mikroglia. Die z. B. durch bloße Anwesenheit der entzündungserregenden Stoffe hervorgerufene Hypertrophie und Abrundung der Zellen hört nach Entfernung der Ursache auf (SCHOLZ, 1957, u. a.).

Nach geläufigen histologischen Methoden scheint man annehmen zu können, daß sich die Mesenchymelemente erst in späteren Stadien des Abbauprozesses daran beteiligen. Wenn die Gliamakrophagen auf ihrem Migrationswege zu den Gefäßen gelangen, sammeln sie sich in enger Nachbarschaft der Membrana limitans gliae perivascularis und sind dann zugleich im perivaskulären Bindegewebe und in VIRCHOW-ROBINSchen Räumen aufzufinden. Hier können sie offensichtlich aus lokalen Histiozyten stammen, obwohl nicht eindeutig bekannt ist, ob auch die Gliamakrophagen selbst die perivaskuläre Gliamembran nicht passieren können. Gewöhnlich sind feine Zeichen einer retrograden Migration der perivaskulären aus Histiozyten stammenden Makrophagen zu beobachten. Danach stammen also die Makrophagen im Zentralnervensystem in weit größerer Mehrzahl von Gliazellen.

II

Indem die Verhältnisse im in vitro kultivierten Nervengewebe sich — bei weitem — seiner Natur nach, einigen pathologischen Zuständen nähern (ich möchte nur z. B. den ausgedehnten Gewebszerfall erwähnen), kann das Studium der Makrophagen in solchen Kulturen — wenn auch in veränderten Bedingungen — zur Klärung verschiedener, mit der Natur, Tätigkeit usw. der Gliamakrophagen verbundener Fragen, interessanten Anlaß bieten.

Es ist allgemein bekannt, daß eine ganze Reihe von Autoren der Beschaffenheit und Struktur der Explantate aus dem Zentralnervensystem gründliche Aufmerksamkeit gewidmet hat. Manche von ihnen haben sich sogar speziell mit Makrophagen im kultivierten Nervengewebe befaßt, um wenigstens einige zu nennen: BORGESE (1937, 1938); JABLONSKI und MEYER (1938), MIHALIK (1932), OLIVO (1927), WEISS (1944), STANEK und MUNGEROVÁ (1953 a und b) usw. Ich möchte hier, auf Grund ihrer Befunde und eigener mehrjähriger Erfahrung mit der Kultivation des Nervengewebes verschiedener Provenienz, einen kurzen Überblick über dieses Thema geben.

Vereinzelte freie Zellen sind im allgemeinen oft die ersten Elemente, die sich in der Umgebung des Explantates zeigen, offensichtlich aktiv aus ihm auswandernd. Nach einiger Zeit und in späteren Passagen steigt gewöhnlich die Menge der ausgewanderten Zellen, und zwar beträchtlich, besonders in solchen Fällen, wo die Randgebiete des Explantates bei der Anlegung oder Umpflanzung der Kultur mehr traumatisiert waren und mehr Zerfallsmaterial enthalten.

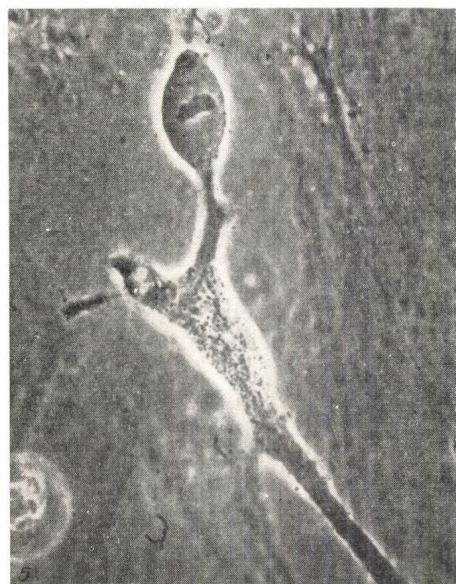
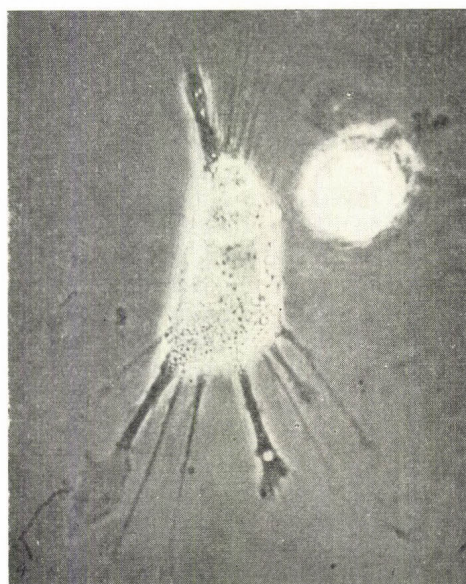
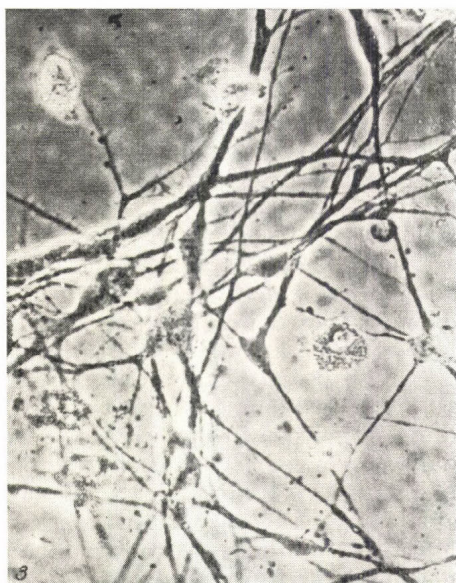
Nach einer gewissen, nicht konstanten Anzahl der Passagen wird die Struktur der Zuwachszone relativ stabilisiert. Es entstehen hier komplizierte Netze aus Zellkörpern und ihren Ausläufern, wobei in diesen netzartigen Strukturen meist zwei gut unterscheidbare fixe Zellarten teilnehmen. Den *ersten Typus* kann man als eine größere, unregelmäßig sternförmige, flächenhaft verbreitete Zelle charakterisieren; ihre Ausläufer sind breiter, oft auch

verästelt und mit benachbarten ähnlichen Zellen zusammenhängend. Das Zytoplasma ist fein gekörnt, enthält eine variable Menge von Lipoidtröpfchen und viele faserige Mitochondrien. Die Kerne sind oval, weniger oft nierenförmig, und in gefärbten Kulturen hell, mit verhältnismäßig wenig Chromatin und mit einem oder zwei vielfach bizarr geförmten Kernkörperchen. Als *zweiten Grundtypus* kann man kleinere, meist spindelförmige, oft hintereinander geordnete Zellen bezeichnen. Ihre Ausläufer sind dünner, oft bipolar, aber auch multipolar gestaltet und in ihrem Verlaufe sind manchmal variköse spindel- oder kugelförmige Verdickungen zu sehen. Ihre Kerne sind relativ groß, oval, gut färbbar und haben eine eher homogene Struktur (Abb. 2 und 3).

In dieser Zeitperiode sind die Makrophagen in relativ geringerer Menge, am meisten in den Zwischenräumen dieser netzartigen Struktur zu beobachten, oder sind an den Ausläufern und an den Knotenpunkten, wo sich die Ausläufer kreuzen, aufgehängt (Stereotropismus der Makrophagen).

Wie gesagt, in kugeligter Form wandern die Makrophagen am meisten aus dem Explantat. Wenn das Mutterstück nicht allzu dick ist, kann man diese Kügelchen in ihm als kleine runde, dunkle Flecken erkennen, besonders dann, wenn sie Farbstoff enthalten. Die Makrophagen wandern in die Umgebung des Explantates einzeln oder auch in kleineren Gruppen; man kann dabei eine ganze Größenskala beobachten (10—40 μ). Solange in der Umgebung des Mutterstückes keine Verflüssigung des Plasmas eintritt, migrieren die Makrophagen unter Aussendung von dicken, kurzen pseudopodienartigen Ausläufern nur langsam. Sobald aber die freie Zelle in ein flüssiges Medium und in größere Entfernung vom Explantat gelangt, kann sich ihre Form allmählich verändern, was von mehreren Faktoren abhängig ist. Einer von ihnen ist die Verflüssigung des Plasmas; — in Kulturen auf einem Kollagenfilm, der nicht verflüssigt wird, sind Makrophagen äußerst spärlich und viel weniger beweglich. Weiter spielt hier das Vorhandensein einer festen Stütze eine Rolle, an welcher sich die migrierende Zelle festhalten kann, wie z. B. bei Berührung des Makrophagen mit glatter Oberfläche des Deckglases, oder mit der Oberfläche einer anderen Zelle. Formveränderungen dieser Zellen hängen weiter von ihrer physiologischen Tätigkeit ab; in den Kulturen, welche größere Mengen von Zerfallsprodukten enthalten, tritt eine Reizung der Makrophagen ein. Das spiegelt sich in einer Intensifikation der Speicherung ab, bis die Zellen vollbeladen erscheinen und sich dabei schnell abrunden. Ihre Beweglichkeit nimmt allmählich ab und man kann nur die Aktivität der undulierenden Membran beobachten und zwar sehr lange Zeit, sogar noch kurz vor dem Zerfall einer solchen stark gespeicherten Zelle, wie wir mikrokinematographisch feststellen konnten.

Die Zellen, die nicht so beansprucht werden, migrieren in Medium in den Maschen der netzartigen Struktur oder sogar außerhalb der Zuwachszone und können dabei allmählich eine Reihe ununterbrochener Umwandlungen durchmachen. Einige Zellen, besonders am Rande des Explantates, zeigen noch Überreste größerer Ausläufer, welche nach Freiwerden von benachbarten Zellen überbleiben. Es ist hier zu erwähnen, daß an einem kleinen Teil der freien Zellen eine besondere Erscheinung zu beobachten ist. Aus der Oberfläche zuerst kugelförmiger Zellen bilden sich zarte, sehr feine, faserige, manchmal bedeutend lange Auswüchse, welche gruppenweise nebeneinander geordnet sein können und den Eindruck von pinselartigen Gebilden (Abb. 4) erwecken. An den Enden dieser dünnen Faser können sich in verflüssigtem



- Abb. 2. Netzstruktur in der Wachstumszone einer 2 Wochen alten Kultur vom Kleinhirn eines 6,5 Monate alten menschlichen Fetus. Haematoxylin. (600 \times)
- Abb. 3. Netzstruktur in der Wachstumszone einer 3 Wochen alten Kultur vom Kleinhirn eines 6,5 Monate alten menschlichen Fetus. Phasenkontrast. (300 \times)
- Abb. 4. Makrophage aus einer 2 Wochen alten Gliomakultur. Phasenkontrast. (800 \times)
- Abb. 5. Freie Zelle mit stark exzentrisch verschobenem Kern. Kultur vom Cortex cerebri eines 6,5 Monate alten menschlichen Fetus. Phasenkontrast. (600 \times)

Medium kleine membranartige Verbreitungen bilden, was wahrscheinlich von einer Berührung mit der Glasfläche abzuleiten ist. Durch die allmähliche Ausbreitung der einzelnen Auswüchse kann sich um einen Teil der Zelloberfläche oder seltener um die ganze Zelle ein hauchdünner Zytoplasmasaum bilden, gewöhnlich mit etwas verdicktem Rande. Die ganze Zelle nimmt dann eine flächenförmige Gestalt an, der Kern und andere Bestandteile werden im Phasenkontrast recht deutlich. Bei weiterer Bewegung solcher Zellen kann der Kern eine ziemlich exzentrische Lage bekommen (Abb. 5 und 10).

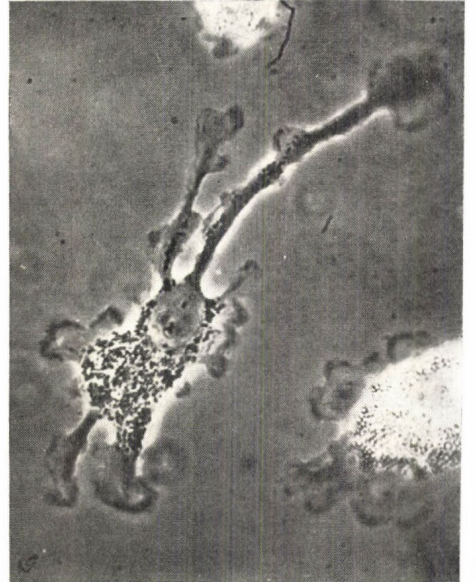
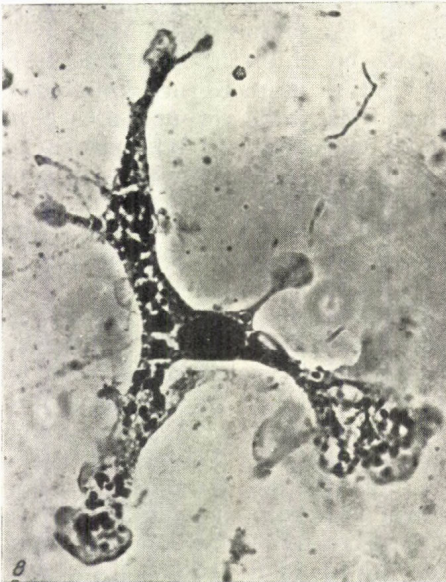
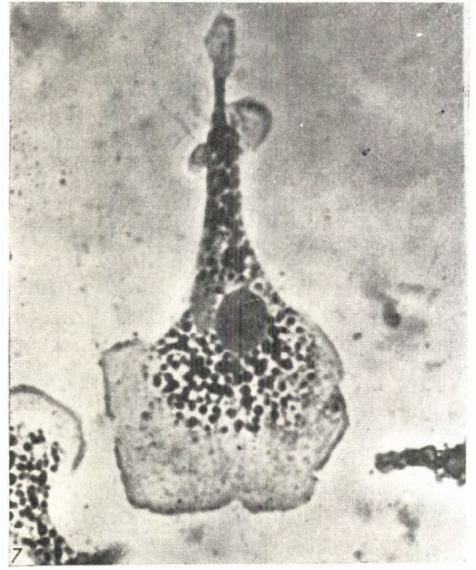
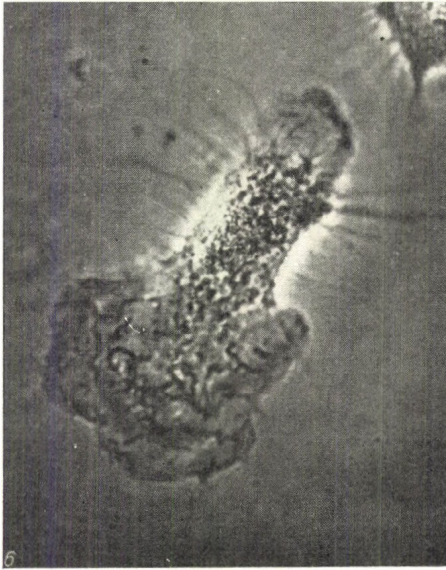
Im allgemeinen ist die stets dynamische Form der über die Fläche ausgebreiteten Makrophagen sehr verschiedenartig, wie hier einige beigegefügte Abbildungen (Abb. 6 bis 10) demonstrieren sollen; eine statische Klassifikation ist hier also zwecklos. Bei kugelförmigen Makrophagen im verflüssigten Medium ist, wie unsere mikrokinematographischen Aufnahmen deutlich zeigen, regelmäßig eine undulierende Membran zu beobachten; sie ist aber keineswegs mit den erwähnten filiformen Auswüchsen einiger Zellen identisch. In den Membranen ist typische Pinozytose zu verfolgen (Abb. 11).

Im Zytoplasma der über die Fläche ausgebreiteten Zellen kann man gut mehrere zytologische Einzelheiten beobachten. Der Kern hat mehr ovale Form und im Phasenkontrast deutlich konturiertes Karyolemma; seiner Natur nach ist er eher mit den Kernen der großen flachen Zellen in der Netzstruktur der Zuwachszone zu vergleichen. Die Anzahl der Kerne ist nicht immer nur auf einen Vertreter beschränkt; nicht allzu selten kommen in den Makrophagen auch zwei Kerne vor, welche dann gewöhnlich in enger Nachbarschaft aufzufinden sind. Zeitweise kann man zwischen ihnen auch eine dünne Karyoplasmabrücke beobachten (Abb. 12), was die Annahme einer Amitose bei Vermehrung der Makrophagen im Nervengewebe unterstützt. Besonders im pathologischen Material (Gliomakulturen) sind mehrere Kerne in einer Zelle nicht selten, was öfters mit Entstehung einer Riesenzelle verbunden ist (Abb. 13 und 14). Von Zeit zu Zeit sind aber auch im normalen oder hyperplastischen Gewebe der frischen Glianarbe mehrkernige freie Zellen zu sehen, wie wir sie am kultivierten Glianarbengewebe beschrieben haben.

In dünnen Teilen des Zytoplasmas, in Membranen und membranartigen Auswüchsen kann man in vivo die Anwesenheit und die Bewegungen der längsten faserförmigen Mitochondrien sehr deutlich verfolgen.

Einen konstanten Bestandteil der Makrophagenzelle bilden die sudanophilen Einschlüsse in Form von Tröpfchen, zusammenfließenden Kügelchen und auch größeren Massen; in älteren Zellen kann eine solche Masse fast den ganzen Zellkörper ausfüllen. Zwischen den mit fettiger Masse ausgefüllten Vakuolen sind stäbchenförmige Mitochondrien zu sehen. Wenn man dem Medium eine Tuschesuspension zugibt, ordnen sich die Tuschepartikelchen zwischen den Vakuolen wie eine Umsäumung. Ist die Menge der lipoiden Stoffe in einer Makrophagenzelle nicht übermäßig groß, ist nach Zugabe von Neutralrot gewöhnlich zu sehen, daß sich der Farbstoff in besonderen Vakuolen konzentrieren kann. Am meisten sind die lipoiden Tröpfchen in besonderen Gebieten des Perinuklearraumes angesammelt, was auch für die gespeicherten Substanzen der Fall ist.

Eine auffällige Erscheinung tritt manchmal als nicht konstantes Gebilde in Form einer rundlichen oder nierenförmigen Fläche in Erscheinung. Sie ist auf einer Seite und in enger Nachbarschaft des Kernes lokalisiert, ist frei von Fetttröpfchen und erscheint auf Sudan und Haematoxylin gefärbten



- Abb. 6. Makrophage aus einer Astrozytomakultur. Phasenkontrast. (1000 \times)
 Abb. 7. Makrophage aus einer Astrozytomakultur. Haematoxylin, Sudan III. (1000 \times)
 Abb. 8. Makrophage aus einer Gliomakultur. Haematoxylin, Sudan III. (1000 \times)
 Abb. 9. Makrophage aus einer Astrozytomakultur im lebendigen Zustande. Phasenkontrast. (1000 \times)

Kulturen als ein kleiner mattblauer Fleck im feinkörnigen Zytoplasma. Man könnte vielleicht diese Zone dem Zentrosoma und der Golgisubstanz entsprechend betrachten (Abb. 15).

Die Phagozytose spielt sich in Nervengewebekulturen vor allem in den freien Zellen ab, ist aber nicht nur auf diese beschränkt. In den großen flachen Zellen der Wachstumszone ist regelmäßig in den Randbezirken eine intensive Phagozytose von ganzen kleineren Zellen oder Zelltrümmern, phagozytierte degenerierende pyknotische Kerne und dergleichen zu sehen. Dabei ist es

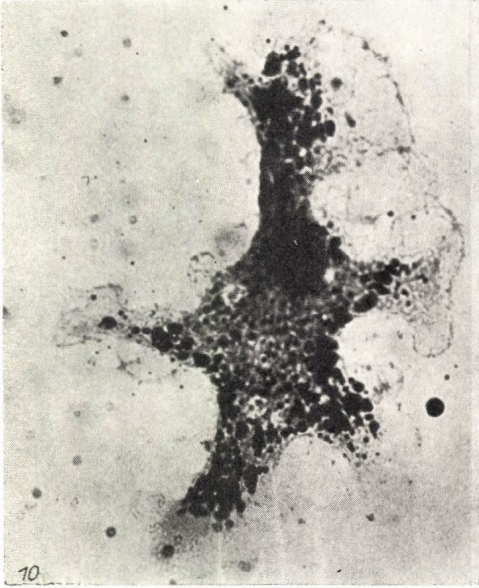


Abb. 10. Makrophage aus einer Kultur vom Cortex cerebri eines jungen Hundes. Tusche-suspension. Haematoxylin. (1200×)

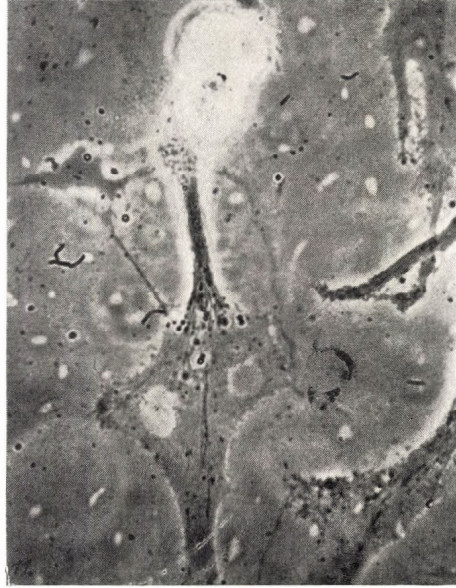


Abb. 11. Makrophage mit stark exzentrisch gelegenen Kern und membranartiger Bildung. Beachte die Vakuolenbildung und Pinozytose. Kultur vom Kleinhirn eines 6,5 Monate alten menschlichen Fetus. (700×)

keine allzu seltene Beobachtung, daß sich diese phagozytierenden Randzellen offensichtlich allmählich lösen können, wie auch die als Beispiel beige-fügten Bilder bezeugen (Abb. 16—19). Ihre Ausläufer sind schon teilweise eingezogen. Dies halten wir für einen Beweis dafür, daß nicht nur vollkommen freie Makrophagen die Fähigkeit der Phagozytose haben, sondern daß sich an dem Reinigungsprozeß auch die großen fixen Randzellen der Kultur beteiligen. Offensichtlich können sich auch diese Zellen freimachen und ins Medium gelangen. Man könnte nach der Natur und dem Benehmen dieser Zellen einen Versuch machen, sie mit den Astrozyten zu identifizieren; leider ist es uns bisher nicht gelungen, einen, direkten Beweis durch mikrokinematographische Aufnahmen zu erbringen. Übrigens nimmt eine ganze Anzahl von Pathologen die phagozytäre Fähigkeit der Astrozyten an (SCHOLZ, 1957; SNESAREV, 1946,

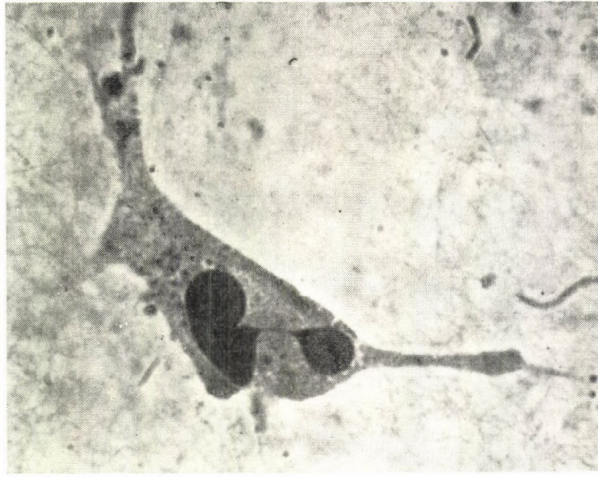


Abb. 12. Makrophage mit durchschnürtem Kern und feiner Karyoplasmabrücke. Kultur vom Kleinhirn eines 5 Monate alten menschlichen Fetus. Haematoxylin (900×)

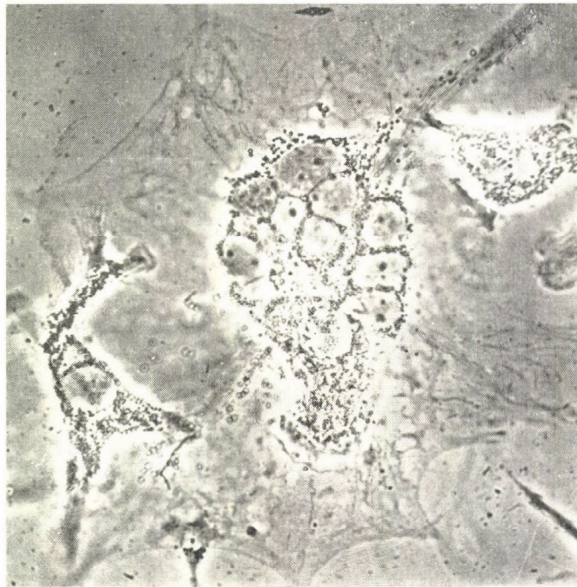


Abb. 13. Eine vielkernige freie Riesenzelle mit ausgedehnter Membranbildung. Kultur vom Astrozytoma. Phasenkontrast. (650×)

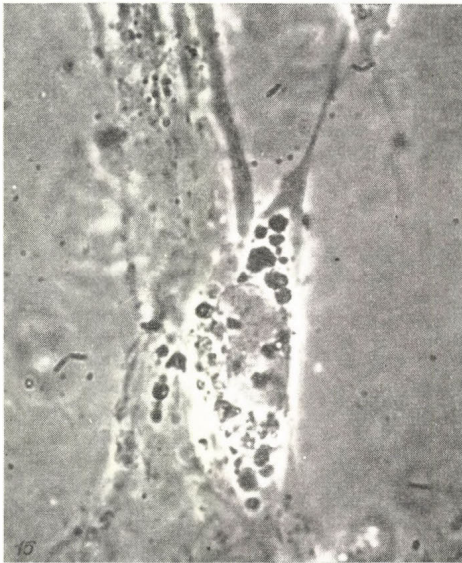
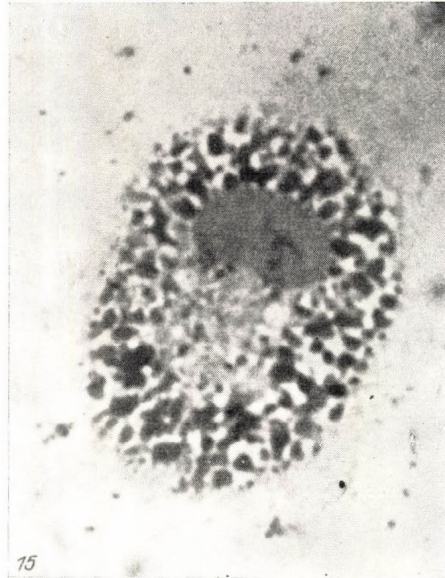


Abb. 14. Mehrkerniger Makrophage mit filiformem Ausläufer und Membranbildung.
Astrozytomakultur. Phasenkontrast. (800 \times)

Abb. 15. Makrophage aus einer Kultur vom Cortex cerebri eines jungen Hundes. Haematoxylin, Sudan III. (1200 \times)

Abb. 16. Eine sich ablösende Randzelle der Kultur vom Kleinhirn eines 6 Monate alten menschlichen Fetus. Starke Speicherung des Zelldetritus. Phasenkontrast. (800 \times)

Abb. 17. Eine ähnliche, schon losgelöste Randzelle in der Kultur aus demselben Material, wie in Abb. 16. Phasenkontrast

u. a.), obwohl sie von HORTEGA DEL RIO und PENFIELD (1928) abgelehnt wird. Ein direkter Beweis der Umwandlungsmöglichkeit der anderen Gliaarten (Astrozyten) zu Makrophagen ist bisher nicht gegeben, und, obwohl in Vermutungen einiger Autoren auch solche Gedanken manchmal auftauchen, wird diese Möglichkeit von der Mehrzahl der Pathologen abgelehnt. Die sogenannte »Amöboidose« der Astrozyten (ALZHEIMER) ist zwar sicher eine degenerative und nicht progressive Erscheinung, doch schließt sie eine Möglichkeit

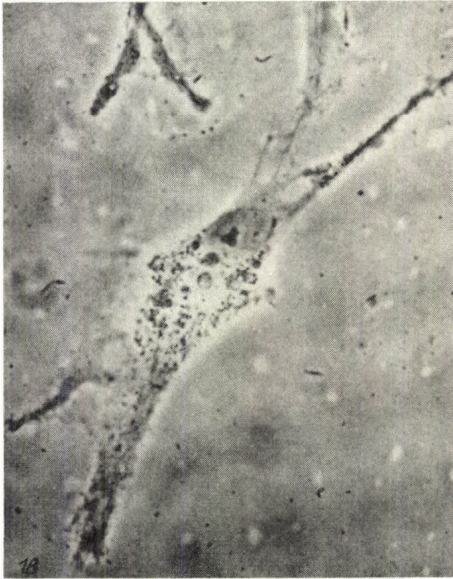


Abb. 18. Ähnliche Zelle, wie in Abb. 16. Phasenkontrast



Abb. 19. Ein von einer Randzelle der Kultur entstandener Makrophage aus demselben Material, wie in Abb. 16. Phasenkontrast. (1100×)

der Entstehung der freien und aktiven Zellen aus Astrozyten keineswegs aus und diese Frage bleibt auch heute noch offen.

Im Bestreben, den Zustand und die Veränderungen verschiedener Gliazellarten im Mutterstück der Kultur zu untersuchen, um von solchem Studium möglichst nützliche Angaben für eine Identifikation der einzelnen Gliazellarten zu ziehen, studierte einer unserer Mitarbeiter (RAPOŠ, 1957) die Mutterstücke an Schnitten, welche gefärbt und imprägniert wurden. Man konnte außer den vielen Einzelheiten im Benehmen der einzelnen Zellarten feststellen, daß nur in Randpartien des Explantates oder in sehr kleinen Mutterstücken alle Gliazellen von regressiven Veränderungen verschont bleiben können; dabei hat sich gezeigt, daß Oligodendroglia am empfindlichsten ist. Von Mikrogliazellen bilden sich schon im Mutterstücke freie Zellen, bis sich schließlich die ganze anwesende Mikroglia zu Makrophagen umwandelt. Einige Astrozyten nehmen amöboide oder kugelförmige Gestalt an, aber auch in diesen Versuchen ist es nicht gelungen, eine direkte Beobachtung über die Aus-

wanderung der einzelnen Gliazellarten in die Umgebung des Explantates zu machen.

Was die Vermehrung der Makrophagen in den Kulturen anbelangt, so sind die ersten Generationen sicher ein Produkt der direkten Umwandlung der Mikrogliazellen und zwar, wie erwähnt, größtenteils schon im Mutterstück. Ein kleinerer Teil kann offensichtlich auch aus bindegewebigen Bestandteilen stammen. Wenn wir die Möglichkeit einer Teilnahme der Astrozyten an der Entstehung der freien Zellen beiseite lassen, sehen wir doch auch in älteren Kulturen manchmal eine beträchtliche Vermehrung der Makrophagen, welche also durch Teilung entstehen mußten. Eine mitotische Teilung in diesen Gliamakrophagen ist, wie schon erwähnt, relativ selten, wir finden

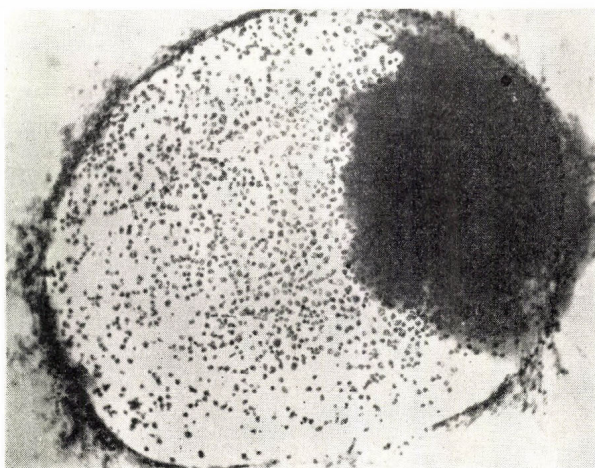


Abb. 20. Gesamtbild einer Kultur vom Gehirngewebe eines Hühnerembryos. Außerordentlich große Makrophagenbildung bei Umpflanzung der Kultur ins Plasma eines tuberkulosekranken Huhnes. (30×)

aber sehr oft Indizien für häufigere amitotische Form der Teilung. Leider ist es uns bisher nicht gelungen, eine Amitose des Gliamakrophagen kinemographisch aufzunehmen.

Nebenbei möchte ich bei dieser Gelegenheit noch eine auffallende Erscheinung erwähnen, welche bei verschiedenartigen Reizungen (mechanischer, chemischer oder immunobiologischer Natur) vorkommen kann. In solchen Fällen kann es zu einer massenhaften und schnellen Vermehrung der Makrophagen kommen. Als wir z. B. zufällig einige normale Nervengewebekulturen ins Plasma eines an Tuberkulose erkrankten Huhnes umpflanzten, machte diese enorme Vermehrung einen solchen Eindruck, als ob sich alle zur Disposition stehenden fixen Zellen in der Kultur in Makrophagen umgewandelt hätten (Abb. 20).

Zum Schluß meines kurzen Überblickes gestatte ich mir noch einige bisher strittige, mit den Makrophagen im Zentralnervensystem zusammenhängenden Fragen hervorzuheben:

1. Die Frage des *Ursprungs der Makrophagen* im Zentralnervensystem in vivo und in vitro. Eine direkte Umwandlung der Mikrogliazellen in vivo zu Makrophagen wurde bisher nicht beobachtet und mikrokineematographisch registriert; unsere Kenntnisse über diesen Prozeß beruhen auf einer statischen Zusammenstellung der einzelnen Stadien in histologischen Schnitten. Die Veränderungen der schon progressiven und aktiven freien Zellen sind dagegen in den Kulturen sehr gut zu beobachten und auch mikrokineematographisch aufzunehmen. Eine Möglichkeit der Makrophagenentstehung aus anderen Gliazellarten, insbesondere aus Astrozyten ist nicht eindeutig bewiesen und bleibt diskutabel. Es fehlt eine Methode, die die verschiedenen Gliazellarten in der Kultur, sowie auch eventuell die Makrophagen verschiedenen Ursprungs zu unterscheiden ermöglichte, obwohl hier bei genügender Erfahrung gewisse Möglichkeiten bestehen, die aber subjektiv stark beeinflußt sein können.

2. Die Frage der *Vermehrung von Makrophagen* ist zur Zeit auch nicht eindeutig gelöst; es fehlt an direkten Beobachtungen, die diesen Prozeß verfolgen könnten.

3. Es gibt viele nicht eindeutig bekannte Einzelheiten der *Phagozytosefähigkeit* in verschiedenen Gliazellarten und ihren Bedingungen.

4. Das Problem der von einigen Autoren vermuteten *Möglichkeit einer retrograden Umwandlung* der Makrophagen zu fixen Zellen.

5. Die Einzelheiten des *Mechanismus der Abgabe* resorptionsfähiger Spaltprodukte ins Blut; diesbezügliche und den ganzen *Makrophagenmetabolismus* erklärende histo- und cytochemische Untersuchungen.

LITERATUR

- BAUER, K. (1932) *Z. mikr.-anat. Forsch.*, **28**, 47.
 BORGHESE, E. (1937) *Atti soc. ital. anat.*, **7**.
 BORGHESE, E. (1938) *Arch. exper. Zellf.*, **21**, 212.
 FISCHER, A. (1946) *Biology of tissue cells*. Copenhagen.
 GLEES, P. (1945) *Neuroglia. Morphology and Function*. Oxford.
 ХЛОПИН, Н. Т. (1946) *Общебиологические и экспериментальные основы гистологии*. Москва.
 ХОМИНСКИЙ, Б. С. (1950) *Арх. патол.*, (12), 36.
 JAKOB, K. (1927) Normale und pathologische Anatomie und Histologie des Großhirns. **1**.
 JABLONSKI, W., MEYER, H. (1938) *J. Anat.*, **73**, 130.
 LAZARENKO, TH. (1931) *Arch. exp. Zellf.*, **11**.
 LEVI, G. (1926) *Arch. exp. Zellf.*, **2**, 244.
 MIHÁLIK, P. (1932) *Anat. Rec.*, **54**, 157.
 OLIVO, O. M. (1927) *Arch. exp. Zellf.*, **4**, 43.
 PENFIELD, W. (1928) Neuroglia and microglia, the intersititial tissue of the central nervous system. In COWDRY, E. V. *Special Cytology*, **2**. New York.
 RAPOŠ, M. (1957) *Biologia*, (12), 850.
 SLABEYCIUSOVÁ, M., STANEK, I. (1950) *Biol. listy. Suppl.*, **2**.
 SLABEYCIUSOVÁ, M., STANEK, I. (1950) *Brat. lékař. listy*, **31**, 60.
 SCHOLZ, W. (1957) *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. **13**, I/A. Berlin—Göttingen—Heidelberg.
 ЧЕСАРЕВ П. Е. (1946) *Общая гистопатология мозговой травмы*, Москва.
 STANEK, I., MUNGYEROVÁ, G. (1953a) *Čsl. morfolgie*, **1**.
 STANEK, I., MUNGYEROVÁ, G. (1953b) *Biologia*, (8), 375.
 WEISS, P. (1944) *Anat. Rec.*, **88**, 205.

DAS VERHALTEN DER GLIAZELLEN IN DER GEWEBEKULTUR*

E. BORGHESE

INSTITUT FÜR HISTOLOGIE UND ALLGEMEINE EMBRYOLOGIE DER UNIVERSITÄT CAGLIARI

Nervöses, hypothalamisches Gewebe erwachsener Tiere (Katze, Kaninchen, Hund, Meerschweinchen) wurde mit der Technik der rotierenden Tuben bis zur Dauer von 26 Tagen *in vitro* gezüchtet. Die Wahl des Hypothalamus, genauer das Gebiet des Nucleus supraopticus und paraventricularis, war von der Erwartung bestimmt, die neurosekretorischen Zellen *in vitro* beobachten zu können; in dieser Hinsicht aber waren die Ergebnisse negativ, wie aus vorhergehenden Veröffentlichungen über diese Untersuchungen hervorgeht (BORGHESE, 1954, 1958; BORGHESE und POMERAT, 1953). Dieses Material zeigte sich im Gegenteil gerade für das Studium von nicht nervösen, aus dem Explantat ausgewanderten Zellen sehr günstig, d. h. für Makrophagen, Fibroblasten und weitere Zellen, die nach ihrem morphologischen Aussehen als Gliazellen identifiziert werden konnten. Ich werde mich nur mit den letzteren beschäftigen, die in ihrer Form und Beweglichkeit mittels des Phasenkontrastes und besonders mit Hilfe mikrokineatographischer Aufnahmen beobachtet wurden.

Die Gliazellen liegen hinsichtlich ihrer Auswanderungsgeschwindigkeit aus dem Explantat, zwischen der sehr hohen der Makrophagen und Fibroblasten und der kaum vorhandenen der Neuronen. Letztere sind nur selten durch Ziehkraft anderer Zellen aus dem Explantat herausgezogen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit können die Oligodendrogliazellen erkannt werden, die klein sind und fadenförmige Ausläufer aufweisen, oft sind sie zu kleinen Gruppen vereinigt. Die Identifizierung der Astrogliazellen ist mit größerer Sicherheit möglich. Diese sind ziemlich groß, haben einen runden oder ovalen Kern, der häufig exzentrisch liegt und manchmal aus dem Zellumriß vorspringt. Das Zytoplasma ist kugelförmig, dicht und opak. Vom Zelleib gehen die Ausläufer strahlenförmig nach allen Seiten aus, sie sind fast immer zahlreich und fadenförmig und verästeln sich in mehr oder weniger komplexer Weise in einer gewissen Entfernung. Ihr allgemeines Bild erinnert sehr an das der sogenannten zytoplasmatischen Glia, wie es in Schnitten, die mit spezifischen Methoden gefärbt sind, erscheint.

Die lebenden, in Kultur und Phasenkontrast beobachteten Gliazellen zeigen jedoch sehr häufig dünne Membranen um den Zelleib. Bald handelt es sich um einen dünnen, kreisförmigen Schleier, der das ganze Zytoplasma umgibt und zwischen den Ausläufern wie eine Schwimmhaut ausgespannt ist, bald wieder um zahlreiche Bänder, die den Ausläufern folgen und sich spiralig

* Mit Titel vorgelegt.

bewegen. In beiden Fällen sind die Membranen in dauernder Bewegung, die ziemlich langsam aussieht, wenn man sie mit der für ihre Schnelligkeit bekannten undulierenden Membrane der Makrophagen vergleicht.

Wenn die Gliazellen sehr nahe beieinander liegen, vereinigen sich ihre Ausläufer zu sehr dünnen Netzen, in denen die Zugehörigkeit zu den einzelnen Zellen nicht mehr zu unterscheiden ist. Auch in diesem Falle werden dünne Membranen beobachtet. Durch die Maschen des Netzes sieht man den Zug der Makrophagen, der unter offener Schwierigkeit und fortwährender Deformierung vor sich geht.

Die Tatsache, daß die Membranen nur in den Kulturen und nicht in den gewöhnlichen Schnitten zu sehen sind, könnte zu der Vermutung führen, daß es sich um eine morphologische Änderung handelt, welche unter den Verhältnissen der Kultur auftreten. Wenn man jedoch bedenkt, daß die kultivierten Gliazellen in allen übrigen Gesichtspunkten normal sind und sogar Mitosen zeigen, könnte man vermuten, daß die Membranen eine vitale Eigenschaft darstellen, welche in den Schnitten wegen der maximalen Dünne und der Zusammenziehung, das vom Fixierungsmittel verursacht wird, nicht beobachtet werden kann.

LITERATUR

- BORGHESE, E., POMERAT, C. M. (1953) *C. R. Ass. Anat.*, (40), 757.
BORGHESE, E. (1954) *Texas Rep. Biol. Med.*, **12**, 215.
BORGHESE, E. (1958) *Pathophysiology diencephalica*, Symp. int. Milano 1956. Wien, Springer, 112.

ÜBER DAS INTERSTITIUM DER PERIPHEREN NERVEN

P. RÖHLICH

INSTITUT FÜR HISTOLOGIE UND EMBRYOLOGIE, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Viele Arbeiten beschäftigen sich mit dem Bau und mit den erregungsleitenden Eigenschaften der Nervenfasern, das Nerveninterstitium aber, in welches die Nervenfasern eingebettet sind, ist ein vernachlässigtes Gebiet geblieben. Wir sind der Meinung, daß Veränderungen der Umgebung auf die Struktur und Funktion der Nervenfasern nicht indifferent sein können, besonders wenn wir bedenken, wie empfindlich die Fasern auf verschiedene mechanische, chemische und elektrische Reize reagieren. Unser Zweck war, die vielfältige Rolle des Interstitiums genauer anschauen zu versuchen.

Das Bindegewebe des peripheren Nerven besteht, wie bekannt, einerseits aus dem Endoneurium zwischen den Nervenfasern und andererseits aus der bindegewebigen Hülle. Im ersten Teil unserer Arbeit wollten wir klären, in welchem Umfange das endoneurale Bindegewebe an der Entfernung und Eliminierung kolloidaler Farbstoffe teilnimmt (S. Literatur bei WEISS und RÖHLICH, 1954). Die Aufgabe war, den Farbstoff — in den meisten Fällen war es eine verdünnte Tuschelösung — irgendwie in das Innere des Nerven zu bringen. Als einfachste Methode erwies sich die Farblösung mit einer feinen Injektionsnadel direkt in den endoneuralen Raum zu injizieren. In diesem Falle muß man aber berücksichtigen, daß bei der Injektion viele Nervenfasern beschädigt werden und daß die Phagozytose in den Nerven durch die Nerven Degeneration stark beeinträchtigt wird. Wir versuchten, den Farbstoff durch eine Diffusion aus der Umgebung des Nerven direkt in den Nerv zu bringen. Diese perineuralen Injektionen blieben erfolglos, wir konnten die Farbstoffkörnchen nur in der Bindegewebshülle, niemals aber zwischen den Nervenfasern vorfinden. Dieser Befund zeigt, daß sich in der Nerven hülle eine Struktur befinden muß, welche die Diffusion der Farblösung verhindert. Wir möchten auf unsere Untersuchungen über diese Diffusionsschranke im zweiten Teil unserer Ausführungen eingehen.

Die mit der Injektionsmethode in den Nerv eingeführte Tuschelösung befindet sich in feindispersierter Form im Spaltraum gleich unter der Nerven hülle, und zwischen den Nervenfasern. In den ersten 6 Stunden beginnen Leukozyten zu erscheinen, einige von ihnen wandern aus den Gefäßen heraus, andere — die sogenannten Gewebsleukozyten — stammen von Bindegewebszellen des Endoneuriums. Manche Leukozyten enthalten feine phagozytierte Tusche körnchen. Bei Beendigung der akuten Leukozytenreaktion, in der 18–24. Stunde nach der Injektion, können mit Farbkörnchen gefüllte ovale Zellen beobachtet werden (Abb. 1). Ihr Kern liegt exzentrisch, hat eine dichte Chromatinstruktur und ihr Zytoplasma ist mit groben Tuschekörnchen, die den

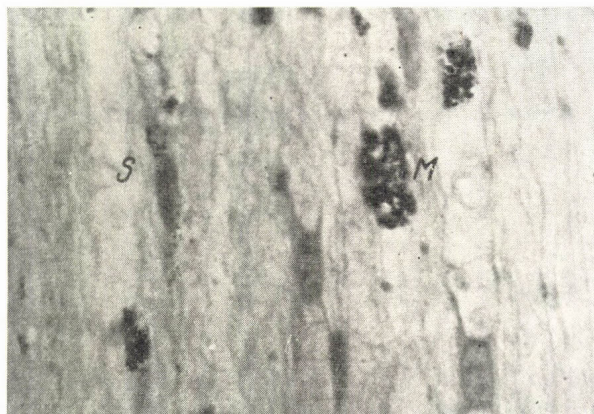


Abb. 1. Längsschnitt des Nervus ischiadicus 24 Stunden nach der Injizierung der Tuschelösung. Phagozitierende ovale Zellen (Makrophagen, M) und eine Schwannsche Zelle (S) sind zu beobachten



Abb. 2. Bild eines Gefäßes. 4 Tage nach der Tuscheinjektion



Abb. 3. Schwannsche Zellen mit feinen Tuschekörnchen in der 72. Stunde nach der Injektion

Kern sehr oft überdecken, beladen. Wir halten diese Zellen für Makrophagen. In den nächsten 24—48 Stunden sammeln sich die Makrophagen um die Gefäße (Abb. 2). Über die Herkunft der Makrophagen haben wir nur Hypothesen, wir glauben, daß sie wahrscheinlich von den endoneuralen Binde-

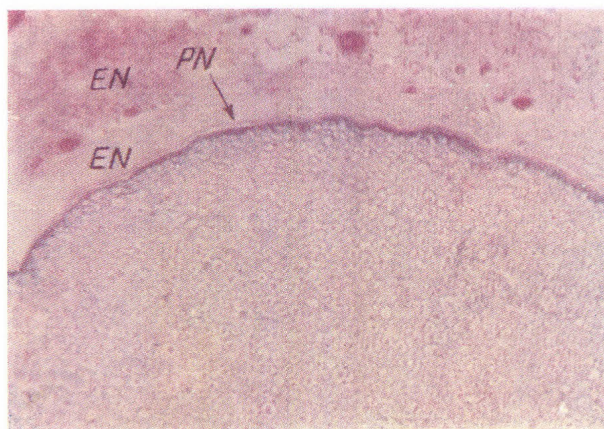


Abb. 4. Querschnitt des Nervus ischiadicus. Berliner-Blau-Reaktion in den Nerven-
hüllen. Kontrastfärbung mit Azocarmin. PN — Perineurium, EN — Epineurium



Abb. 5. Querschnitt des Nervus ischiadicus. Berliner-Blau-Reaktion im endoneuralen
Raum. Kontrastfärbung mit Azocarmin. PN — Perineurium, EN — Epineurium

gewebszellen stammen. Die Lage der Makrophagen um die Blutgefäße herum läßt zwei Folgerungen zu: 1. daß hier eventuell indifferenzierte Zellen in größerer Menge vorkommen, welche sich dann in Makrophagen umwandeln, 2. daß sich hier vielleicht eine Farbstoffabgabe in Richtung der Blutgefäße abspielt, und zwar so, daß Tuschekörnchen durch die Kittsubstanz der Endothelzellen in das Gefäßlumen eindringen. Während der Makrophagenreaktion beginnt die Degeneration mancher Nervenfasern und besonders an diesen Stellen kann man in den Schwannschen Zellen phagozytierte, feingranulierte Tuschekörnchen beobachten (Abb. 3). In den folgenden Wochen verschwinden

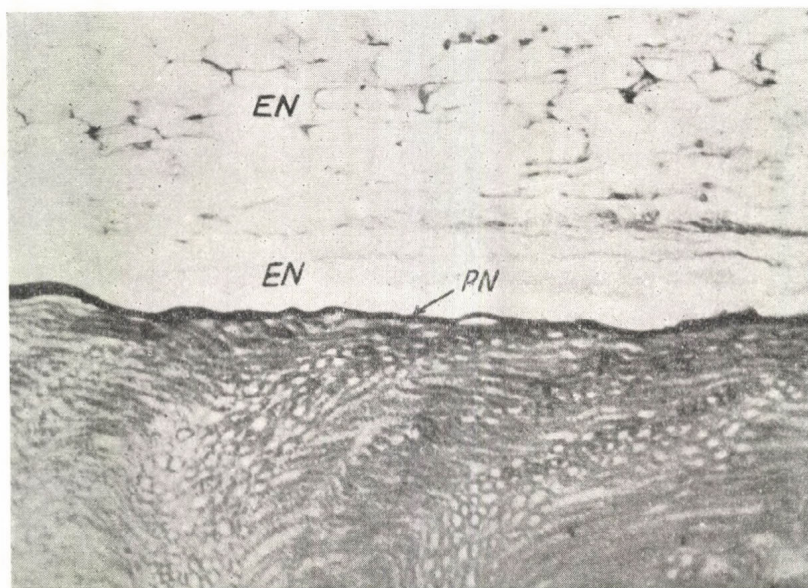


Abb. 6. Längsschnitt des Nervus ischiadicus, Aoyama-Impregnierung. Das Perineurium ist als eine schwarze Linie zu sehen. PN — Perineurium, EN — Endoneurium

die oben genannten Zellen und es bleiben nur langgestreckte Zellen mit mehr oder weniger Tusche zwischen den Nervenfasern. Ob diese Makrophagen oder Schwannsche Zellen sind, ist schwer zu entscheiden. Die Wahrscheinlichkeit, daß es Makrophagen sind, scheint wohl größer zu sein. Interessant ist die Frage, ob sich Schwannsche Zellen in Makrophagen umwandeln können. Obzwar dies in Gewebekulturen nachgewiesen wurde, konnten wir in unserem Material keinen direkten Beweis für diese Hypothese finden, da es nämlich unmöglich ist, die Schwannschen Zellen von Bindegewebszellen gut zu unterscheiden. Wie bekannt, können aber bei der Degeneration die Schwannschen Zellen Myelintröpfchen und Axonfragmente phagozytieren, so ist es also nicht verwunderlich, wenn Schwannsche Zellen auch Tuschekörnchen speichern. Das oben beschriebene histologische Bild bleibt dann also für Monate unverändert, nur daß die Menge der Tusche allmählich abnimmt.

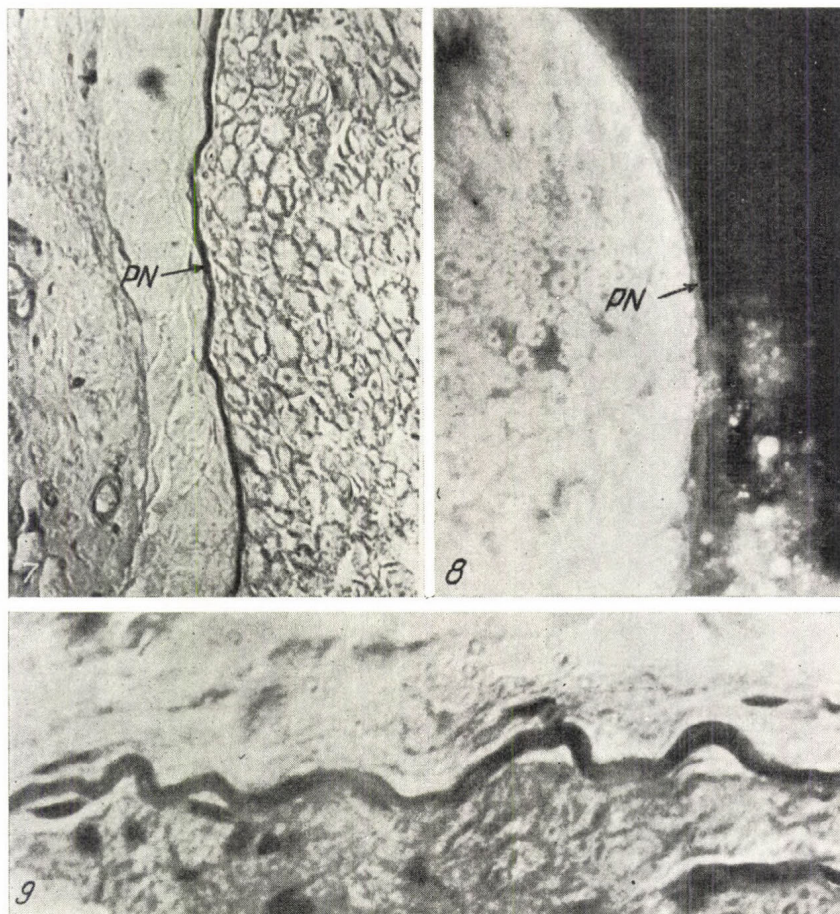


Abb. 7. Querschnitt des Nervus ischiadicus. Das Perineurium gibt eine starke PJS-Reaktion. PN — Perineurium

Abb. 8. Fluoreszenzbild des Querschnittes des Nervus ischiadicus. Koffein-Benzpyren-Reaktion für Lipide. PN — Perineurium

Abb. 9. Das Perineurium des Nervus ischiadicus. PJS-Reaktion

Wir möchten nun auf die Tatsache zurückkommen, daß im Endoneuralraum nach perineuralen Injektionen niemals Farbstoffkörnchen gefunden werden können. Um festzustellen, ob die Diffusionschranke auch bei der Diffusion von Elektrolyten existiert, haben wir weitere Untersuchungen durchgeführt (S. Literatur bei RÖHLICH und WEISS, 1955, sowie bei LEHMANN, 1958). So haben wir um den Nerv herum Injektionen isotonischer Eisenchlorid-Lösung gegeben, und später die Ionen mit Hilfe der Berliner-Blau Reaktion nachgewiesen. Es wurde gefunden, daß die Bindegewebshülle des Nerven für die Fe^{+++} Ionen kein Hindernis bildet, die Ionen diffundieren in wenigen Minuten bis zur inneren Fläche der Hülle (Abb. 4), wo dann die weitere Dif-

fusion für mehrere Stunden aufgehalten wird. Dasselbe geschieht aber auch in umgekehrter Richtung, wenn Fe^{+++} Ionen in den Endoneuralraum injiziert wurden. Die Fe^{+++} Ionen verteilen sich zwischen den Nervenfasern und besonders im Spaltraum unter der Nervenhülle, aber niemals in der Hülle selbst oder in der Umgebung des Nervs. Aus diesen Beobachtungen folgern wir: 1. daß die Diffusionsbarriere auch für Elektrolyte existiert; 2. daß die Barriere irgendwo an der inneren Oberfläche der Nervenhülle zu suchen ist. Es ist uns mit Aoyama-Impregnation gelungen, an dieser Stelle eine 1–1,5 μ dicke Membran nachzuweisen (Abb. 6). Wenn wir die oben erwähnten Experimente mit der Aoyama-Impregnation kombinieren, ist leicht zu erkennen,

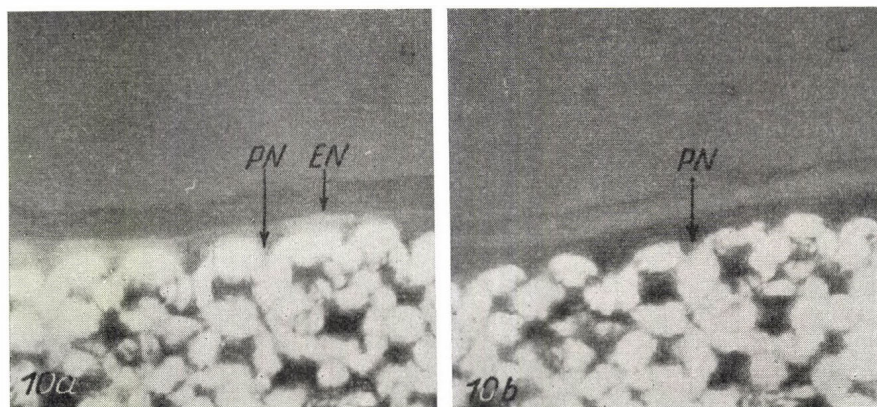


Abb. 10. Polarisationsoptische Aufnahme des Perineuriums. Neben den stark doppelbrechenden Markscheiden sieht man das anisotrope Perineurium. 10a — Kompensator in Additionsstellung, 10b — Kompensator in Subtraktionsstellung. PN — Perineurium, EN — Epineurium. 15 μ dicker Querschnitt in Glycerin eingebettet

daß die Diffusion an der äußeren bzw. inneren Oberfläche der auf schwarz imprägnierten Membran haltmacht. Wir denken hiemit die diffusionhemmende Wirkung der Membran bewiesen zu haben.

Im weiteren waren wir bestrebt, den feinen Bau und die chemische Natur der Membran zu untersuchen. Es gelang unter dem Stereomikroskop, die Membran mit feinen Nadeln zu isolieren. Die isolierte Membran wurde dann durch verschiedene histologische Methoden untersucht. Mit dem nach JANCSÓ modifizierten Zellgrenzenimprägnationsverfahren waren mehrere aufeinander gelagerte Netze von Zellgrenzen zu beobachten. Die Membran besteht also aus mehreren Schichten von plattenepithelähnlichen Zellen, mit ovalen, abgeplatteten Zellkernen. Die starke PJS-Reaktion (Abb. 7 und 9) zeigt die Anwesenheit von Stoffen, die Kohlehydrat enthalten. Mit Hilfe verschiedener Enzymverdauungen und anderer histochemischen Reaktionen können saure Mucopolysaccharide, Glykolipoide und Glykogene ausgeschlossen werden. Es handelt sich hier um ein Mucoproteid, das histochemisch den Basalmembranen ähnliche Eigenschaften aufweist. Die für Proteine beschriebene Tetrazoniumreaktion, sowie für Lipide gebrauchte Koffein-Benzpyren-Reaktion (Abb. 8) ist ebenfalls positiv ausgefallen. Mit der Gitterfaserimprägnation

tion fanden wir sehr feine, längsverlaufende Fibrillen. Da die soeben beschriebene Membran dem Perineurium von Key und Retzius so ähnlich ist, glauben wir feststellen zu dürfen, daß das Perineurium die Barrierewirkung ausübt (RÖHLICH, 1956a).

Zur Untersuchung des feinen Baus des Perineuriums haben wir polarisationsoptische und E. M. Untersuchungen vorgenommen. Wie die Abbildungen 10 und 11 zeigen, fanden wir, daß das Perineurium eine Doppelbrechung aufweist. Die Doppelbrechung scheint sich aus 3 Komponenten zusammenzusetzen. Diese sind: eine positive Formdoppelbrechung, eine positive Form- und Eigendoppelbrechung und eine Eigendoppelbrechung, die negativ ist.

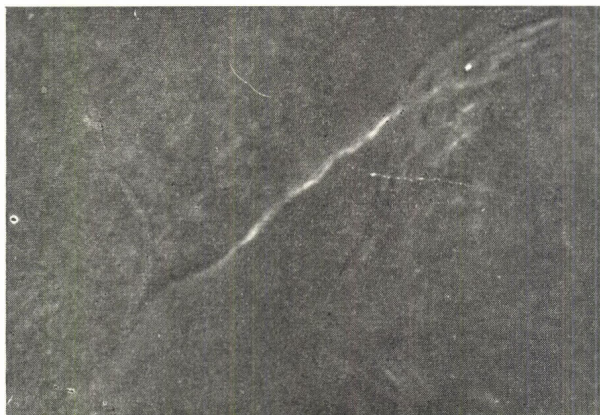


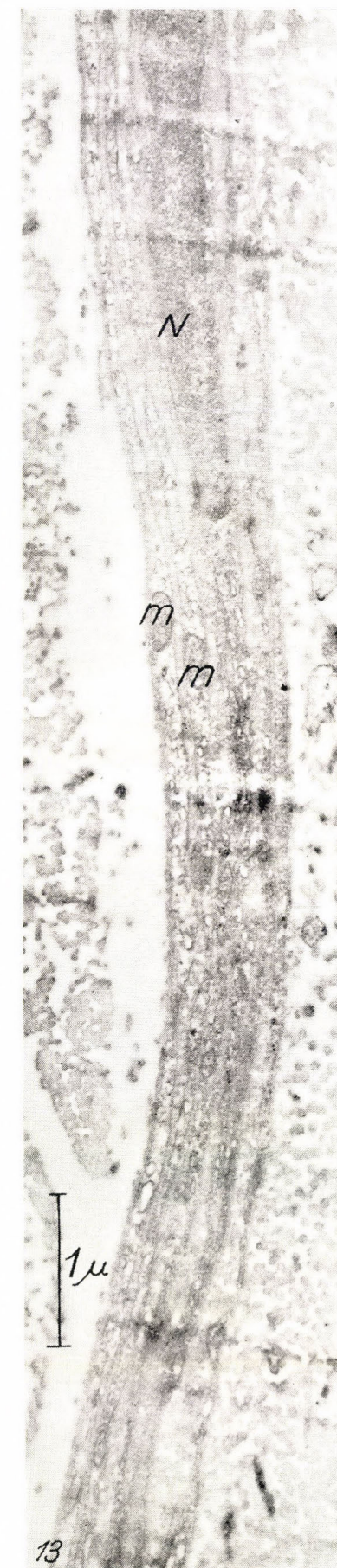
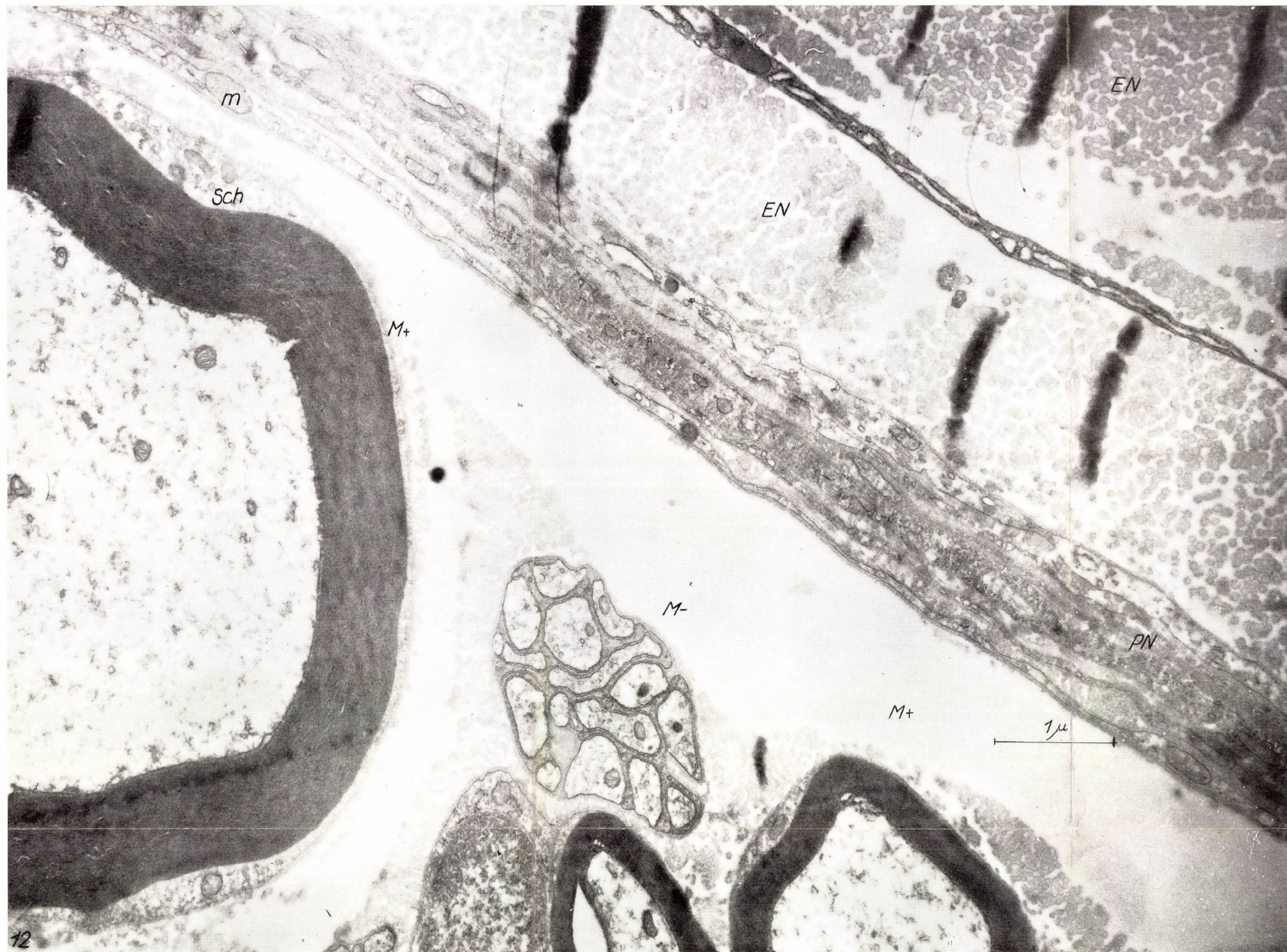
Abb. 11. Polarisationsoptisches Bild des Perineuriums nach der Extraktion der Lipide. Das Vorzeichen der Doppelbrechung ist umgekehrt, ebenso wie das der Markscheiden. Paraffinschnitt in Glycerin eingebettet

Aus der polarisationsoptischen Analyse des Perineuriums folgern wir, daß im Perineurium parallele Eiweißlamellen, längsverlaufende Fibrillen und Lipoidschichten vorhanden sind (RÖHLICH, 1956b).

Im letzten Jahre gelang es, das Perineurium auch mit dem E. M. zu untersuchen (RÖHLICH, 1959). Die folgenden Abbildungen stammen von ultradünnen Schnitten. Die Abb. 12 ist ein Übersichtsbild eines Querschnittes des N. Ischiadicus. Abb. 14. zeigt die Zellschichten in stärkerer Vergrößerung. Die Zellschichten sind sehr dünn, ihre Dicke beträgt durchschnittlich nicht mehr als $0,09 \mu$, sie bleibt also unter dem Auflösungsvermögen des Lichtmikroskops. Den Zellschichten lagert sich an beiden Seiten eine dünne homogene Basalmembran an, deren Dicke etwa 180 \AA beträgt. Zwischen den Zellschichten liegen in der Längsrichtung Fibrillen. Sehr interessant sind die bläschenförmigen Eindellungen (Pinozytose?) der Zellmembran. Diese können

Abb. 12. Elektronenmikroskopische Aufnahme des Perineuriums. $35000\times$.
M+ — markhaltige, M— — marklose Nervenfasern. PN — Perineurium,
EN — Epineurium, m — Mitochondrion

Abb. 13. Das Perineurium in Querschnitt. $28000\times$. N — Zellkern einer Zellschicht des Perineuriums, m — Mitochondrien in anderen Zellschichten



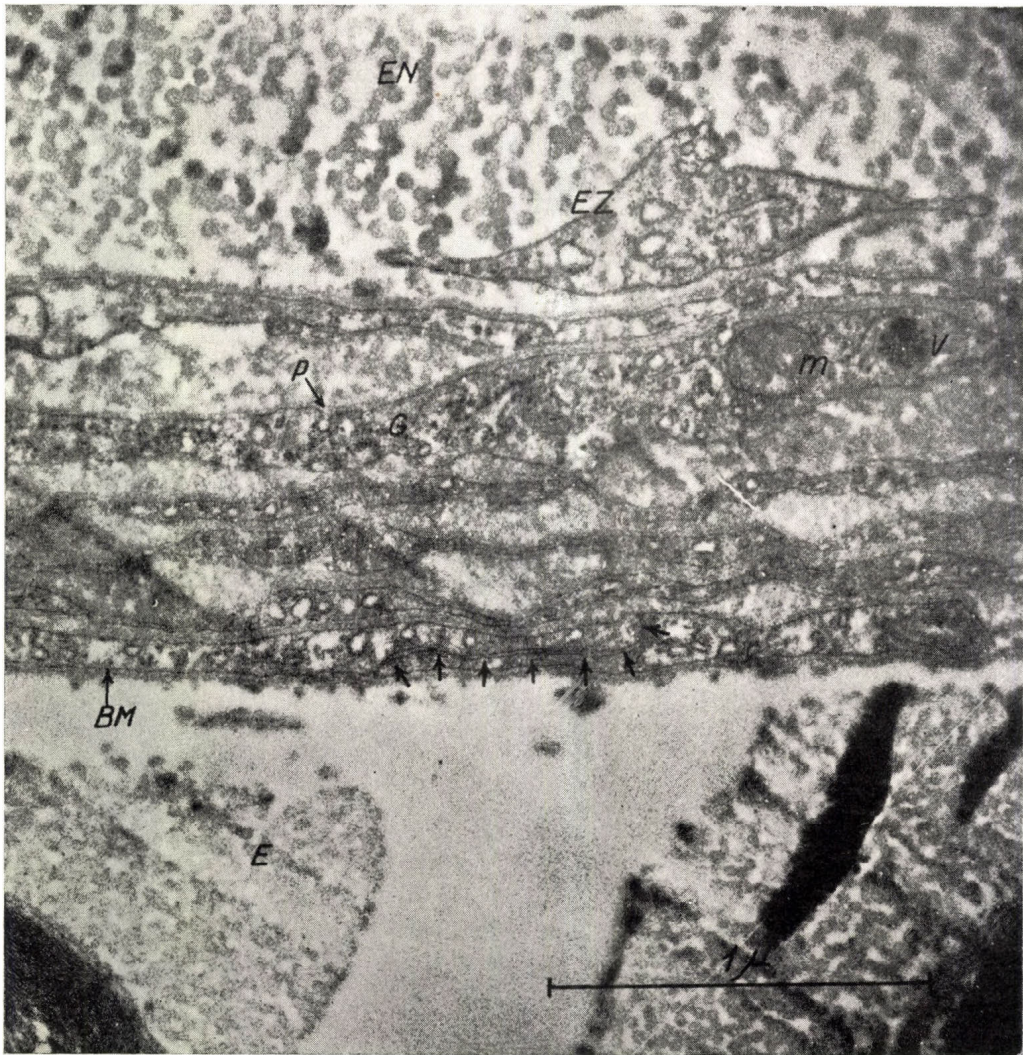


Abb. 14. Das Perineurium mit stärkerer elektronenoptischer Vergrößerung. EN — Epineurium, EZ — Epineurale Bindegewebszellen. E — endoneurale Bindegewebsfasern in Querschnitt, m — Mitochondrion, V — Vakuole, mit stark elektronenstreuendem, körnigem Material, G — Palade-Granula, BM — Basalmembran der Zellschicht, p — bläschenförmige Eindellung der Zellmembran. (Pinozytose?) Die Pfeile zeigen eine S-förmige Doppellinie in der inneren Zellschicht des Perineuriums, welche sich aus den Zellmembranen zweier benachbarter Zellen ergibt und die Verbindung der Zellen darstellt

sich wahrscheinlich abschnüren und an der Bildung des endoplasmatischen Reticulums teilnehmen. Abb. 14 zeigt die Verbindung, die zwischen zwei Zellen derselben Schicht besteht. Manchmal findet man stark elektronabsorbitive Granula in Vakuolen eingeschlossen. Dieser Befund deutet auf eine Phagozytose. Von den Bindegewebszellen unterscheiden sich die perineuralen Zellen

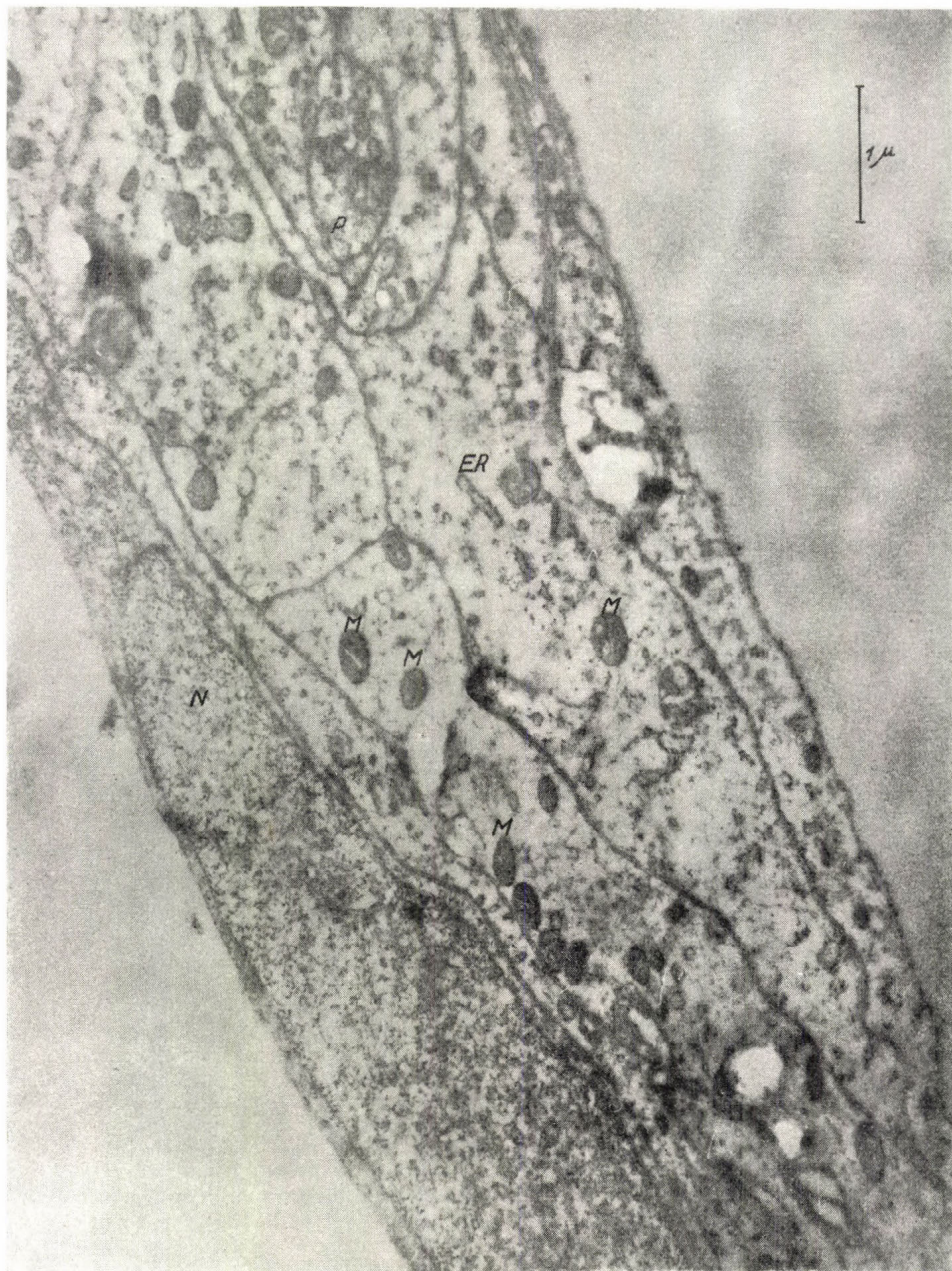


Abb. 15. Elektronenmikroskopische Aufnahme der Arachnoidea der Ratte. Die Arachnoidea besteht in diesem Falle aus 5 eng aneinanderliegenden Zellschichten. Es sind keine Basalmembranen und Faserschichten vorhanden. N — Zellkern einer Zellschicht. M — Mitochondrien, ER — endoplasmatisches Reticulum, P — Durchschnitt von der Ausstülpung einer benachbarten Zelle

schichten durch die Anwesenheit einer homogenen Basalmembran. Die Zahl der Zellschichten ist bei kleineren Nerven geringer, bei den kleinsten Nerven sind nur 1—2 Schichten vorhanden. Abb. 15 zeigt, daß sich der Aufbau der Arachnoidea davon nicht prinzipiell unterscheidet, diese besteht ebenfalls aus mehreren parallelen Zellschichten. Es ist durchaus möglich, daß das Perineurium und die Arachnoidea bei den Spinalwurzeln ineinander übergehen und daß die Arachnoidea im Zentralnervensystem eine dem Perineurium ähnliche Rolle spielt.

Wenn die Struktur des Perineuriums vom Standpunkte der Diffusionsbarriere aus untersucht wird, können wir uns leicht überzeugen, daß es für eine solche Aufgabe gut geeignet ist. Bekanntlich ist die Zellmembran für viele Ionen impermeabel. In unserem Falle müßten diffundierende Lösungen durch zwei Zellmembranen durchdringen. Dies ist natürlich ein bedeutendes Hindernis. Unserer Meinung nach kann der Weg der Ionen nur in die interzelluläre Kittsubstanz führen, wie dies für Endothelzellen bereits von Chambers und Zweifach beschrieben wurde. Da die gesamte Oberfläche der interzellulären Kittsubstanz ein 3000-stel der gesamten Zelloberfläche beträgt, ist die zur Verfügung stehende Fläche sehr gering. Außerdem liegen diese Kittsubstanzflächen in den meisten Zellschichten nicht genau untereinander und die diffundierenden Ionen müßten zwischen den Zellschichten große Entfernungen überwinden, bis sie die Kittsubstanz der nächstunteren Zellschicht erreichen. Die Barriere wird nach Wirkung von Lipoidlösungsmittel leicht durchdringbar, was auf die führende Rolle der orientierten Lipoidmoleküle in der Barrierekwirkung hinweist. Dagegen wirkt die Hyase auf die Kittsubstanz, und dementsprechend vermindert die Hyasebehandlung die Barrierekwirkung nur sehr wenig. All dies zeigt, wie das Perineurium die Diffusion der Ionen für Stunden unmöglich machen kann.

LITERATUR

- LEHMANN, H. J. (1959) In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, IV/4.
RÖHLICH, P., WEISS, M. (1955) *Acta morph. hung.* **5**, 335.
RÖHLICH, P. (1956a) *Acta morph. hung.*, **7**, 131.
RÖHLICH, P. (1956b) *Z. mikr. anat. Forsch.*, **62**, 114.
WEISS, M., RÖHLICH, P. (1954) *Acta morph. hung.*, **4**, 309.

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN CHONDRIOM UND PIGMENT IN DEN EPITHELIALZELLEN DER IRIS UND DER NETZHAUT VON HÜHNEREMBRYONEN IN DER GEWEBEZÜCHTUNG

M. FRANCESCHINI

INSTITUT FÜR NORMALE ANATOMIE UND HISTOLOGIE DER UNIVERSITÄT TURIN

Die hier ausgeführten Forschungen gehen von früheren, teils nicht mehr ganz neuen Untersuchungen verschiedener Autoren (SZILY, 1911; CHAMPY, 1911; PRENANT, 1911; LEPLAT, 1912; DUISBERG, 1915; FISCHER, 1937) aus, in welchen behauptet wurde, daß die Fuszinnadeln und -Körnchen, die sich in den Epithelialzellen der äußeren Platten (Pigmentschicht) der Netzhaut anhängen, ihren Ursprung von den Chondriosomen und vornehmlich von den Mitochondrien herleiten.

LUNA (1911, 1913) schloß sich dieser Auslegung im Verlauf von Untersuchungen über das Chondriom des Organismus an, während es ihm später (1917) nicht gelang, in der Gewebezüchtung diese Abstammung zu beweisen. FISCHER (1937) gab ihre Herkunft auch von den RIESSchen Lipochondrien zu.

Wegen der bestehenden Zweifel, die das Problem aufweist, habe ich mir vorgenommen, weitere Beobachtungen über die Pigmentzellen der Netzhaut und Iris in Gewebekultur in hängenden Tropfen durch Untersuchung mit dem Phasenkontrast-Mikroskop und durch kinematographische Aufnahmen durchzuführen. Ich habe die gegebenen Kontrollen auf fixierten Präparaten ausgeführt.

Der Gegenstand meiner Forschungen innerhalb verschiedener Zeitspannen von 12 Stunden bis zu 30 Tagen (nach nachfolgenden Passagen und Waschungen) waren Explantaten von Netzhaut- und Iris-Epithel von Hühnerembryonen vom IV. bis zum XVIII. Inkubationstag. Als besonders geeignet für diese Untersuchung ergab sich das von Embryonen zwischen dem VI. und dem VIII. Inkubationstag gewonnene Material.

Wie ich schon in früheren Untersuchungen über die Vermehrung der Epithelien bewiesen habe (FRANCESCHINI, 1954, 1956), vermehrt sich das Iris- und Netzhaut-Epithel *in vitro* unter der Erscheinung von Platten, die sich in den Randbezirken allgemein in unregelmäßige, untereinander verbundene Zapfen auflösen. Die Zellen weisen häufige Mitosen auf und eine große Anzahl Elemente teilt sich ab, wandert isoliert und überlebt verschiedene Tage lang, im Gegensatz zu den Behauptungen von LUNA (1911) und von UHLENHUTH (1914), nach denen die isolierten Epithelialzellen einer raschen Degeneration anheimfallen.

Die Tendenz zur Dissoziation der Netzhaut- und Iris-Epithelialzellen unterscheidet diese Epithelien von anderen von mir untersuchten (Amnios, Darm, Nierenpapille): letztere wandern in dichten Platten.

Die Netzhaut- und Iris-Epithelialzellen in der Kultur können ein- oder zweikernig sein, in ihrem Zytoplasma sind Pigmentnadeln und -Körner (Fuszin)

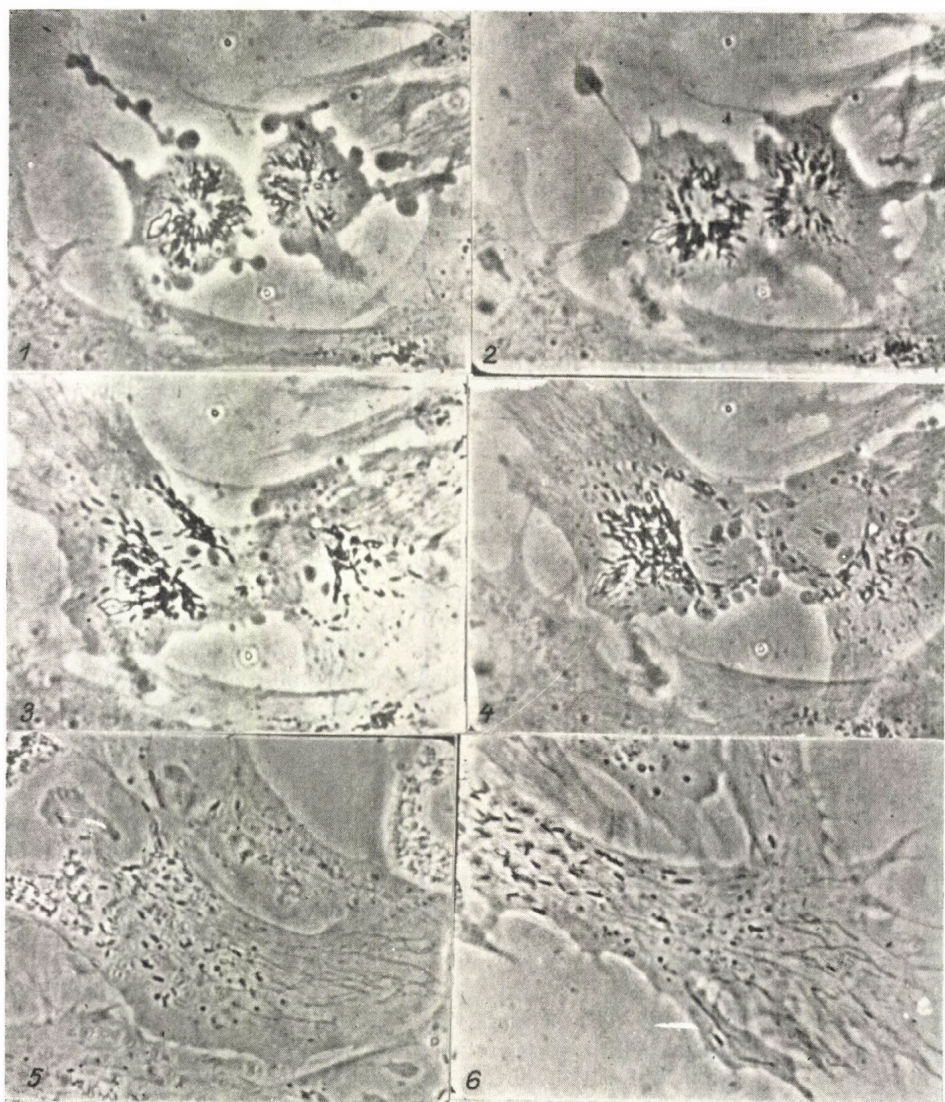


Abb. 1—4. Phasen einer Mitose in einer pigmentierten Epithelialzelle der Netzhaut eines Hühnerembryos am 6ten Bebrütungstag. Das Pigment verteilt sich ungleichmäßig zwischen den beiden Tochterzellen. Kultur No. 1150; 17 Tage in vitro.

Abb. 5. Pigmentierte Epithelialzelle der Netzhaut eines Hühnerembryos am 6ten Bebrütungstag. Kultur No. 687; 6 Tage in vitro.

Abb. 6. Pigmentierte Epithelialzelle der Iris eines Hühnerembryos am 6ten Bebrütungstag. Kultur No. 985; 13 Tage in vitro. Die Pigment-Körnchen und -Stäbchen dunkler Farbe sind von den fädigen Mitochondrien zu unterscheiden.
Phasenkontrastkinoaufnahmen mit Leitzapparatur. (2100×)

enthalten, weiter Mitochondrien und granuläre Bildungen die mit den RIESschen Lipochondrien identifizierbar sind, und schließlich Fetttröpfchen.

Das Pigment der Epithelialzellen der Netzhaut und Iris besteht, wie bekannt (VERNE, 1938), aus Melanin, in Verbindung, nach EICHNER (1958), mit Phospholipiden. Die Nadeln erscheinen kurz, starr; die granulären Bildungen scheinen durch Fragmentierung von den ersteren abzustammen; in den Epithelialzellen der Netzhaut überwiegen die Nadeln, in denen der Iris die granulären Bildungen.

Pigment, Lipochondrien und Chondriom (Mitochondrien) sind unter besonderen Bedingungen klar voneinander zu unterscheiden. Bei gewöhnlichem Licht weist das Pigment eine gelbbraunliche Färbung auf, und es unterscheidet sich klar von den stark lichtbrechenden Lipochondrien, die aber keine eigene Farbe besitzen; bei Phasenkontrast ist eine Unterscheidung zwischen den zwei Bildungen nicht leicht, da beide eine gleich dunkle Farbenstufe aufweisen.

In mit Bensleylösung (Osmiumchromlösung) fixierten Präparaten nehmen die Lipochondrien eine bräunliche und die Pigmentkörner und -Nadeln eine gelbliche Färbung an; die ersteren färben sich intensiv mit Sudan, die letzteren nehmen die Färbung gar nicht an. Mit dem Bakerschen Test, der für Phospholipide spezifisch ist (LISON, 1945), fällt die Reaktion, was das Pigment anbelangt, negativ aus, was zu den Angaben von EICHNER (1958) im Gegensatz steht, während sie in den Lipochondrien und in den Mitochondrien leicht positiv ist, je nach deren Gehalt an Phospholipiden (LISON, 1945).

Das Pigment ist meist in den perinukleären Bezirken angesammelt, aber man findet Nadeln und Körner auch an anderen Stellen, die zytoplasmatischen Verlängerungen, welche die Zellen während der Wanderung ausstrecken, nicht ausgenommen.

Ich habe hervorgehoben, daß sich das Pigment im Verlaufe der Mitose auf ungleiche Art zwischen den zwei Tochterzellen verteilt: im Verlaufe der Telophase dringen einzelne Nadeln oder Körner in die hyalinen Triebe, welche die Zelle ausstreckt, ein, um sich nachher in Richtung der zentralen Bezirke der Zelle fortzubewegen.

Ich habe weder beobachtet, daß, wie DOLYANSKI (1930) sagt, Zellen das verlorengegangene Pigment wiedergewinnen, noch, wie LUNA (1917) behauptet, den Übertritt vom Pigment von einer Epithelialzelle, der Netzhaut oder der Iris auf einen Fibrozyten, auf Grund vorübergehender Anschmiegung. In einzelnen Zellen rinnt das Pigment in kleinen unregelmäßigen und lichtbrechenden Massen zusammen.

Das Fehlen jeglichen genetischen Verhältnisses zwischen Pigment, Lipochondrien und Chondriom ergibt sich nicht nur aus morphologischen und histochemischen Gesichtspunkten, sondern auch durch die Beobachtung der unterschiedlichen Bewegungseigentümlichkeiten der verschiedenen Strukturen, wie man sie leicht durch kinematographische Aufnahmen verfolgen kann. Bei einer Temperatur von 38° C weisen die Pigment-Nadeln und -Körner eine äußerst lebhafteste Bewegung auf, die der Brownschen und jener der Lipochondrien ähnlich ist. Diese Strukturen neigen zu raschen Bewegungen, die manchmal linear, stoßweise, manchmal wirbelgleich oder oszillatorisch, ohne vorwiegende Richtung sind. Nahegelegene Nadeln können sich in entgegengesetzte Richtungen fortbewegen, was darauf schließen läßt, daß ihre Bewegung nicht völlig von zytoplasmatischen Strömungen bedingt ist: ihre Form verändert sich nicht.

Das in der Oberfläche ausgedehnter Zellen klar sichtbare Chondriom erscheint meist fadenförmig; die langen Fäden sind zart, gekrümmt, ihre Färbung ist schwächer als jene des Pigments und der Lipocondrien. Die Mitochondrien unterstehen häufigen Formveränderungen: sie zerstückeln sich und setzen sich wieder zusammen, indem sie eine andauernde schlängelnde, langsame Bewegung aufweisen, die also weder ihrer Eigenschaft noch ihrer Natur nach mit der des Pigments und der Lipocondrien identifizierbar ist.

Weder durch langdauernde Untersuchung von lebenden Gewebekulturen, noch durch vergleichende Beobachtung von fixierten Präparaten, oder durch kinematographische Aufnahmen habe ich jemals Durchgangsformen zwischen Mitochondrien, Pigment oder Lipocondrien vorgefunden.

LITERATUR

- CHAMPY, C. (1911) *Arch. Anat. Micr.*, **13**, 54.
 DOLYANSKI, L. (1930) *C. R. Soc. Biol.*, **105**, 343.
 DUESBERG, J. (1910) *Anat. Anz.*, **35**, 548.
 EICHNER, D. (1958) *Z. Zellforsch.*, **48**, 137.
 FISCHER, I. (1939) *Arch. Exp. Zellf.*, **21**, 92.
 FRANCESCHINI, M. (1954) *Acc. Naz. Lincei*, **16**, 664.
 FRANCESCHINI, M. (1956) *Atti Soc. Ital. Anat.*, XVII Conv. Roma, 1956.
 LEPLAT, A. (1912) *Arch. Biol.*, **24**, 84.
 LEVI, G. (1911) *Arch. Ital. Anat. Embr.*, **10**, 168.
 LISON, IL. (1945) *Histochimie*. Masson, Paris.
 LUNA, E. (1911) *Arch. Anat. pat.*, **11**, 204.
 LUNA, E. (1913) *Arch. Zellf.*, **9**, 41.
 LUNA, E. (1913) *Arch. Zellf.*, **10**, 343.
 LUNA, E. (1917) *Arch. Ital. Anat. Embr.*, **15**, 542.
 PRENANT, E. (1910) *Jour. Anat. et Phys.*, **15**, 420.
 RIES, E. (1938) *Grundriß der Histophysiologie*. Akademische Verlagsgesellschaft. Leipzig.
 SZILY, A. (1911) *Arch. Mikr. Anat.*, **77**, 87.
 UHLENUTH, E. (1916) *J. Exp. Med.*, **24**, 689.
 VERNE, J. (1930) *Couleurs et Pigments des Êtres vivants*. Colin, Paris.

ÜBER DIE NAHRUNGS-AUFNAHME UND VERDAUUNG BEI DEN PROTOZOEN

I. ABBAU DER NAHRUNGSORGANISMEN IN AMOEBA PROTEUS

M. MÜLLER, GY. RAPPAY, ÉVA TÓTH und J. TÓTH

INSTITUT FÜR HISTOLOGIE UND EMBRYOLOGIE, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT, BUDAPEST
und

MORPHOLOGISCHE ABTEILUNG, INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE MEDIZIN DER UNGARISCHEN
AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, BUDAPEST

Das Einverleiben kleiner, als Nahrung dienender Partikel, d. h. die Aufnahme fester, geformter Körnchen durch Zellen, wurde zuerst bei den Einzellern beobachtet, lange bevor ähnliche Prozesse der Phagozytose auch bei den Zellen der mehrzelligen Organismen nachgewiesen wurden. Diese Prozesse hängen innig mit dem Stoffwechsel der Tiere zusammen, man kann sie daher als Grundphänomene des Lebens betrachten. Diese Fähigkeit zur Aufnahme geformter Partikel geht auch bei den Zellen der Metazoen nicht verloren, obwohl sie in diesen Organismen nur in bestimmten Zelltypen, in den Phagozyten in Erscheinung tritt. Daß aber auch die übrigen Zellen diese Fähigkeit nicht ganz eingebüßt haben, zeigt das Verhalten der Zellen differenzierter Gewebe in Kulturen.

Schon METSCHNIKOFF (1892) hat dieser gemeinsamen Fähigkeit eine große Bedeutung beigemessen und benützte sie als eine der wichtigsten Grundlagen bei Ausarbeitung seiner Phagozytzellentheorie über den Ursprung der Metazoen. Die späteren Untersuchungen haben die Annahme über den phylogenetischen Zusammenhang der Stoffaufnahme bei den Protozoen einerseits, und der Phagozytose der Zellen der Metazoen andererseits, nur bekräftigt. Dieser Umstand erlaubt uns, wenn auch mit großer Vorsicht, einige gemeinsame Züge in den morphologischen und physiologischen Verhältnissen beider Prozesse zu suchen.

Viele Protozoenarten sind zur Klärung gewisser Fragen der Phagozytose außerordentlich geeignet. Einerseits wegen ihrer, die morphologischen Untersuchungen sehr erleichternden Größe, andererseits wegen ihrer leichten Züchtung, wodurch uns mehr oder minder homogene Zellpopulationen in so großer Menge zur Verfügung stehen, daß sie auch zur Klärung bestimmter biochemischer Probleme ausreichen können.

Unsere bisher durchgeführten eigenen Untersuchungen waren besonders der Frage nach dem Schicksal der einverleibten Partikel, d. h. der Nahrungsorganismen gewidmet. Der Mechanismus des Einverleibens wurde nur nebensächlich verfolgt. Dies ist der Grund, warum an dieser Stelle der ersten Frage besondere Aufmerksamkeit gewidmet wird.

Die zahlreichen Literaturangaben über die uns interessierende Frage enthalten viele grundlegende Feststellungen, aber auch viele, einander widersprechende Resultate und Interpretationen (KITCHING, 1955). Noch auffälliger ist aber es, daß viele Aspekte der Aufmerksamkeit ganz entgingen. Wir können uns kein auch nur annähernd vollständiges Bild machen, unter welche Einflüsse die einverleibten Organismen gelangen und wie ihr Abbau vor sich

geht. Das morphologische Bild wurde oft geschildert (ANDRESEN, 1956; KITCHING, 1955; MAST und HAHNERT, 1935 etc.) und es wurden auch schon einige elektronenmikroskopische Aufnahmen veröffentlicht (GREIDER, KOSTIR und FRAJOLA, 1958; MERCER, 1959; ROTH, 1959). Neuere zytochemische Arbeiten über die Verdauung sind aber nicht zu unserer Kenntnis gelangt. Diese Lücke veranlaßte uns zur Durchführung der Experimente, die wir jetzt schildern wollen. Über unsere Ergebnisse haben wir zum Teil schon berichtet (MÜLLER und RAPPAY, 1958, 1959).

Als Untersuchungsobjekt diente uns die große *Amoeba proteus*, die mit der Ziliare *Tetrahymena pyriformis* leicht zu füttern ist (PRESCOTT, 1956). Beide Tiere sind gründlich erforscht und auch über ihre Zytochemie gibt es vortreffliche Veröffentlichungen (ANDRESEN, 1956; BRACHET, 1957, PAPPAS, 1954 etc.).

Die als Nahrung benutzte *T. pyriformis* wurde axenisch in 1% Pentonlösung (Difco) gezüchtet und vor der Verfütterung mit künstlichem Süßwasser (PRESCOTTsche Lösung) ausgewaschen. Die Amöben wurden ebenfalls in derselben Lösung gehalten und hungerten vor den Experimenten 24—48 Stunden. Nach unseren Beobachtungen genügte diese Zeitspanne zur Entleerung fast aller Reste früher aufgenommener Nahrung. Nach dieser Vorbehandlung wurden den Amöben die Nahrungsorganismen angeboten. Den zur Vitalbeobachtung auf Objektträger einzeln aufgebrachten Amöben wurden sie nur in kleiner Anzahl angeboten, um eine Überfütterung zu vermeiden. Die Objektträger wurden sofort unter das Mikroskop gebracht und das Verhalten der einverleibten Organismen wurde verfolgt. Auch die Tätigkeit der pulsierenden Vakuole wurde beobachtet.

Die zur Herstellung von Dauerpräparaten dienenden Massenkulturen erhielten die Nahrung in größerer Menge. 30 Minuten später wurden die nicht aufgenommenen *Tetrahymena* Individuen durch mehrmaligen Austausch der Lösung völlig entfernt und die Amöben wurden zu verschiedenen Zeitpunkten fixiert und entweder als Totalpräparate oder nach Paraffineinbettung als Schnittpräparate ausgewertet. Das zytologische Bild wurde an den mit Hämatoxylin und Eosin gefärbten Präparaten verfolgt. Von den zytochemischen Reaktionen wurden hauptsächlich folgende angewandt: zur Darstellung der DNS wurde die FEULGEN Reaktion und die Methylgrün-Pyronin Färbung nach Taft angewandt, die RNS wurde mit der Methylgrün-Pyronin Färbung, die Polysaccharide mit der PJS Reaktion, und die Proteine mit der Tetrazoniumkupplungsreaktion nach DANIELLI nachgewiesen (KISZELY und BARKA, 1958). Die Spezifität der Reaktionen wurde auch durch Verdauung mit spezifischen Enzymen bestätigt. Von den Präparaten haben wir zur Demonstration diejenigen ausgewählt, die in drei charakteristischen Stadien — d. h. 30 Minuten, 6 und 20 Stunden nach der Nahrungsaufnahme — fixiert wurden. In den nach 30 Minuten hergestellten Präparaten sind die mit unseren Methoden darstellbaren Eigenschaften der Nahrungsorganismen noch unverändert, wie dies in Kontrollversuchen gezeigt werden konnte. Die nach 6 Stunden fixierten Tiere zeigen die Verdauungsprozesse in vollem Gange. Die nach 20 Stunden untersuchten Amöben enthalten nur unverdaute und meist unverdauliche und bald zur Ausstoßung gelangende Nahrungsreste.

Die Oberfläche der *Amoeba proteus* ist von einem, mit Hämatoxylin Eiweiß- und der PJS-Reaktion stark färbbaren Häutchen bedeckt. Die PJS-Positivität ist nach PAPPAS (1954) und LEHMANN, MANNI und GEIGER (1956) durch das Vorhandensein von Mukopolysacchariden zu erklären. Das Zytoplasma weist eine granuläre-filamentöse Struktur auf (sicherlich teilweise durch die mikrotechnische Behandlung bedingt), gibt eine starke Eiweißreaktion, ist schwach pyroninophil und PJS-positiv. Die beiden letztgenannten Reaktionen sind auf den RNS- und Glykogengehalt des Zytoplasmas zurückzuführen (HELLER und KOPAC, 1955; BRACHET, 1957). Der Membran des ovalen Kerns liegen pyroninophile Nukleolen in großer Anzahl an. Alle Kernstrukturen geben eine intensive Eiweißreaktion. Das Karyosom wird mit Methylgrün und nach Feulgen sehr schwach gefärbt, da es nur wenig DNS enthält (HELLER und KOPAC, 1955).

Die *Tetrahymena pyriformis* besitzt einen Großkern mit beträchtlichem Gehalt an DNS und RNS. Ihr Zytoplasma enthält RNS und Polysaccharide in großen Mengen (KIDDER und DEWEY, 1951).

Bei den Lebendbeobachtungen erfolgt die Phagozytose folgendermaßen. Die Pseudopodien umfließen die Nahrungsorganismen und schließen sie meist einzeln mit einem größeren Volumen Wasser zusammen in eine sogenannte Einverleibungsvakuole ein. Oft konnten aber in einer Vakuole zwei, sogar drei Tiere gefunden werden. Die Beute bewegt sich lebhaft in der Vakuole, deren Größe sich durch Abgabe des Wassers allmählich verringert. Endlich ist sie ganz von der Vakuolenwand umschlossen und stirbt binnen 15 Minuten nach der Einverleibung ab. Jetzt kann die Vakuole schon als Verdauungsvakuole bezeichnet werden. An lebenden Tieren ist es auffällig, daß die Wand der Einverleibungsvakuole viel besser sichtbar ist, als die der Verdauungsvakuole.

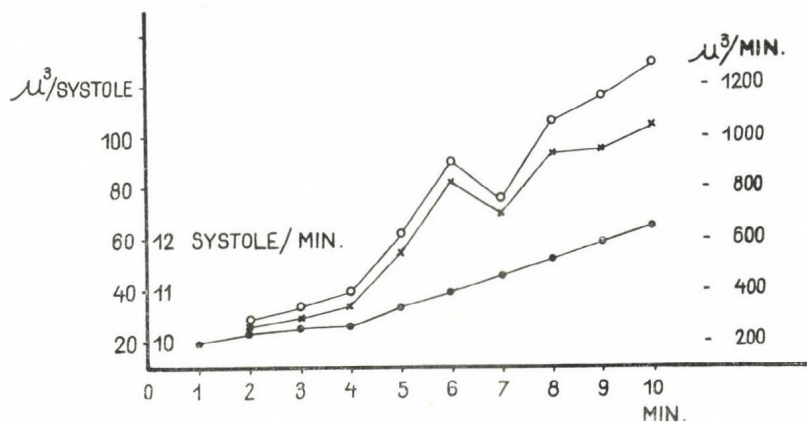


Fig. 1. Tätigkeit der pulsierenden Vakuole der absterbenden *Tetrahymena pyriformis* in der Einverleibungsvakuole der *Amoeba proteus*.

● — Frequenz, × — Systolenvolumen, ○ — Minutenvolumen

Vor dem Absterben findet eine sehr beträchtliche Erhöhung der Aktivität der pulsierenden Vakuole des Nahrungsorganismus statt. Die in einer Minute ausgeschiedene Flüssigkeitsmenge steigt in wenigen Minuten auf das 6fache des Kontrollwertes (Abb. 1), was auf eine Erhöhung sowohl der Pulsationsfrequenz als auch des Systolenvolumens zurückzuführen ist. Auf dem Höhepunkt hört die Tätigkeit plötzlich auf.

Die gefärbten Präparate zeigen, daß das Zytoplasma der in den sehr frühen (30 Min. alten) Verdauungsvakuolen enthaltenen Individuen stark granulär ist (Abb. 2 und 3). Es hat nach sämtlichen histochemischen Reaktionen dieselbe granuläre Struktur (Abb. 10, 13 und 16). Während der Verdauung kommt es zu einer Homogenisation der Färbung und der Reaktionen (Abb. 4 bis 7, 11, 14 und 17). Die Hämatoxylinfärbung, die Pyroninophilie und die PJS-Reaktion blassen allmählich ab und die späten Vakuolen enthalten fast ungefärbte Restkörper (Abb. 8, 9 und 12). Die Eiweißreaktion des Zytoplasmas bleibt dagegen auch in vielen späten Vakuolen erhalten (Abb. 15).

Der Großkern des unlängst einverleibten Nahrungsorganismen ist granulär (Abb. 2 und 3), hat eine granuläre Methylgrünfärbung (Abb. 10) und

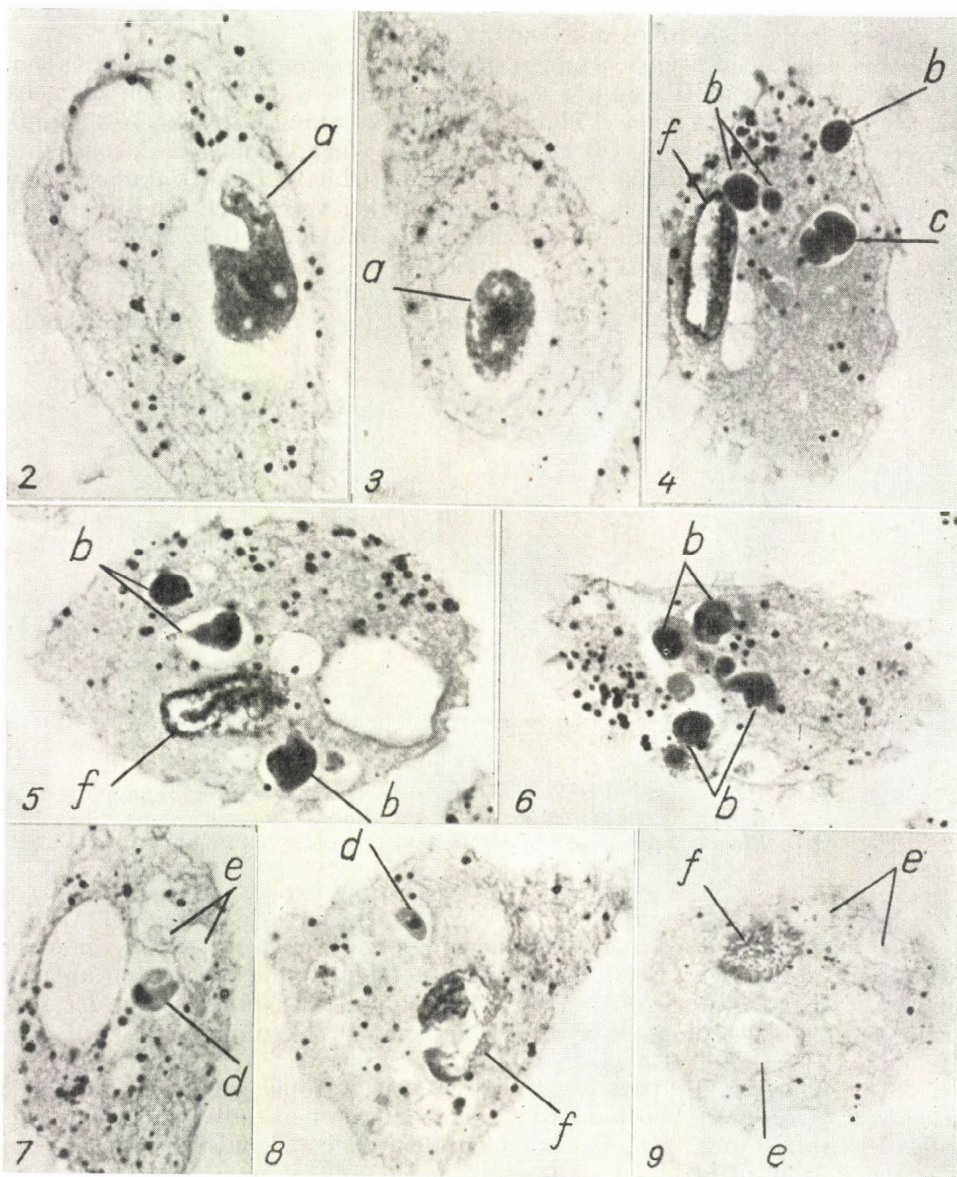
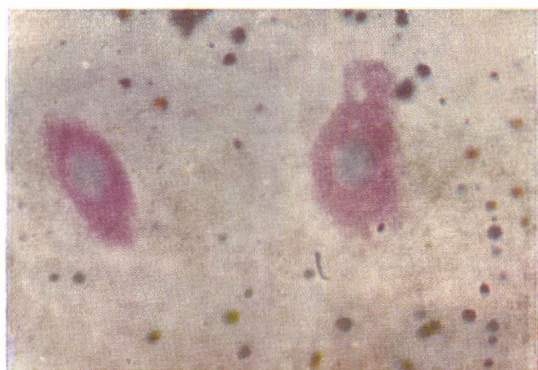
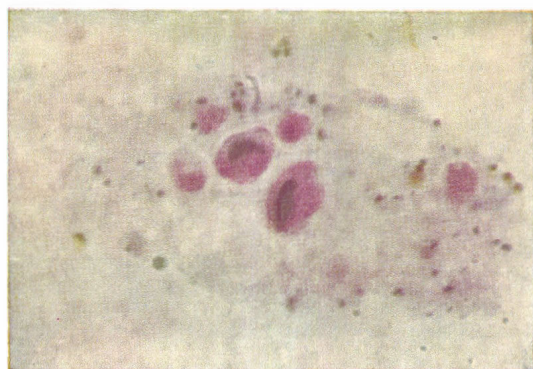


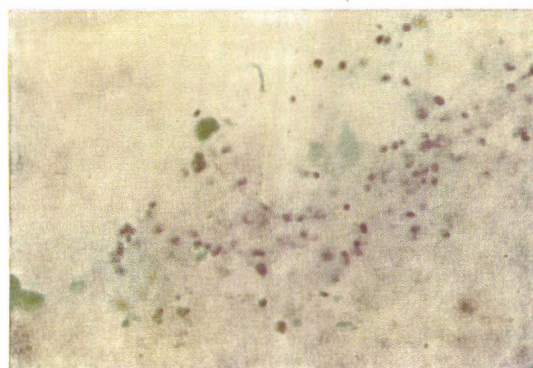
Fig. 2—9. Mit *Tetrahymena pyriformis* gefütterte *Amoeba proteus* 30 Minuten (2 und 3), 3 Stunden (4 und 5), 6 Stunden (6 und 7) und 20 Stunden (8 und 9) nach der Nahrungsaufnahme. Hämatoxylin-Eosin Färbung: *a* — Unverdaute Nahrungsorganismen, *b* — wenig verdaute Nahrung, *c* — Nahrungsobjekt in Durchschnürung begriffen, *d* — stark verdaute Nahrung mit erhaltener Kernfärbung, *e* — fast unfärbbare, stark verdaute Nahrungsreste, *f* — Kern der *Amoeba*



10



11



12

Fig. 10—12. Mit *Tetrahymena pyriformis* gefütterte *Amoeba proteus* 30 Minuten (10), 6 Stunden (11) und 20 Stunden (12) nach der Nahrungsaufnahme. Färbung mit Methylgrün-Pyronin. Die Pfeile zeigen den mit Methylgrün noch färbbaren Makronukleus der *Tetrahymena*

Feulgen-Positivität. Die Färbungsergebnisse werden zwar bald homogen (Abb. 4 und 11) und auch der Farbton der Methylgrünfärbung verändert sich (Abb. 11), aber auch in einem großen Teil der späten Vakuolen ist eine Färbung aufzufinden (Abb. 12).

Die Wand der Einverleibungsvakuole gibt — wie die Pellikula — eine starke Eiweißreaktion und PJS-Reaktion (Abb. 13 und 16). Die Eiweißreak-

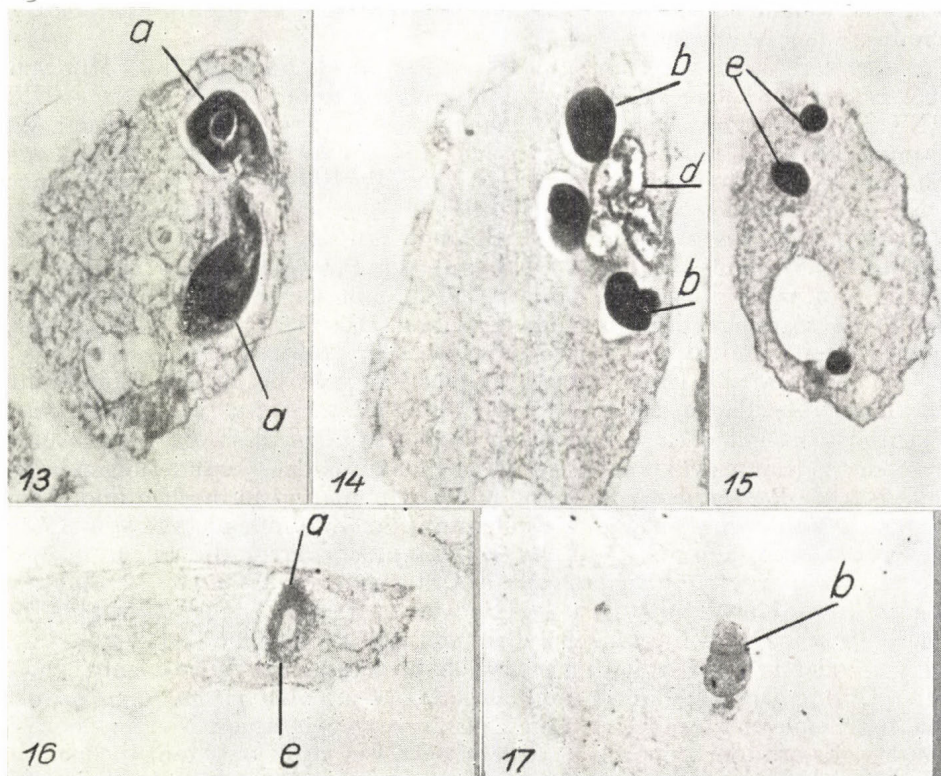


Fig. 13—17. Mit *Tetrahymena pyriformis* gefütterte *Amoeba proteus* 30 Minuten (13 und 16), 6 Stunden (14 und 17) und 20 Stunden (15) nach der Nahrungsaufnahme. Eiweißreaktion nach Danielli (13 bis 15) und PJS Reaktion (16 und 17). *a* — unverdaute Nahrungsorganismen, *b* — wenig verdaute Nahrung, *c* — stark verdaute Nahrung, *d* — Kern der *Amoeba*, *e* — PJS-positive Wand der Einverleibungsvakuole

tion ist auch später positiv, die PJS-Positivität verschwindet aber bald nach Beginn der Verdauung.

In den gefärbten Präparaten konnten oft Bilder beobachtet werden, welche auf eine Durchschnürung, Zerkleinerung der Verdauungsvakuolen deuteten (Abb. 4c).

Die Bedeutung dieser Befunde soll im folgenden noch kurz diskutiert werden.

Der durch Umfließen einverleibte Nahrungsorganismus erleidet wahrscheinlich schon von der ersten Minute an beträchtliche Einwirkungen seitens der Amöbe. Darauf deutet das schnelle Absterben und die Erhöhung der Aktivität der pulsierenden Vakuole. Die meisten Autoren (u. a. MAST, 1942 und KITCHING, 1956) nehmen an, daß das Absterben und die gleichzeitig beobachtete Abnahme des intravakuolären pH auf einfache Anoxie zurückzuführen sei. Dagegen könnte angeführt werden, daß eine Anoxie die Tätigkeit meist lähmt. Die Anwesenheit einer Diffusionsbarriere für Sauerstoff im Amöbenleib ist kaum anzunehmen. Wahrscheinlich spielen schon beim Absterben gewisse Produkte der Amöbe mit.

In der Folge werden diese Wirkungen noch ausgeprägter. Mit zytochemischen Methoden kann eine Verdauung der untersuchten Stoffe — DNS, RNS, Proteine, Polysaccharide — nachgewiesen werden. Der Grad der Verdauung ist aber recht unterschiedlich. In den zum Ausstoß kommenden Nahrungsresten finden sich keine RNS und Polysaccharide, wohl aber noch DNS und Proteine. Die Feulgen-Positivität der späten Vakuolen hat auch PAPPAS (1954) beschrieben. Diese Befunde müssen wahrscheinlich mit der geringeren Verdaulichkeit der DNS und der Proteine erklärt werden. Die geringe Aufnahme der DNS kann vielleicht mit dem niedrigen DNS-Gehalt des Amöbenkernes im Zusammenhang stehen. Das Tier hat nur wenig DNS zu synthetisieren und nimmt diesen Stoff nicht in größeren Mengen auf.

Die Wand der Einverleibungsvakuole entsteht durch eine Einstülpung der Körperoberfläche, sie ist deren Abkömmling — was die gemeinsamen Eigenschaften gut erklärt. Ihre nach dem Absterben, d. h. nach der Ausbildung der Verdauungsvakuole sensu stricto auftretenden Veränderungen beweisen, daß der Beginn der Verdauung mit bestimmten strukturellen und chemischen Umwandlungen in der Vakuolenwand im Zusammenhange steht. Auch elektronenmikroskopische Aufnahmen (GREIDER, KOSTIR und FRAJOLA, 1958, ROTH, 1959) zeigten hier bestimmte Unterschiede. Als erste Veränderung kommt es zu dem Verlust der feinen Substanz, die der Zelloberfläche anhaftet. Diese Prozesse stehen wahrscheinlich mit der Produktion der Verdauungsenzyme oder mit der Aufnahme der Abbauprodukte im Zusammenhange.

Unsere Untersuchungen können zur Zeit mit den vielen Angaben über die Biochemie der Amöben kaum auf einen gemeinsamen Nenner gebracht werden. Es erfordert noch viel Arbeit, bis die morphologisch-histochemische und die biochemische Arbeitsrichtungen ein vollständiges Bild über die Ernährungs- und Verdauungsprozesse der Amöben geben können.

LITERATUR

- ANDRESEN, N. (1956) *C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim.*, **29**, 435.
 BRACHET, J. (1957) *Biochemical cytology*, Academic Press, New York.
 GREIDER, M. H., KOSTIR, W. J., FRAJOLA, W. J. (1958) *J. Protozool.*, **5**, 139.
 HELLER, I. M., KOPAC, M. J. (1955) *Exp. Cell. Res.*, **8**, 62.
 KIDDER, G. W., DEWEY, V. C. (1951) In: *Biochemistry and Physiology of Protozoa*, Academic Press, New York, **1**, 324.
 KISZELY, GY., BARKA, T. (1958) *Gyakorlati mikrotechnika és hisztokémia* (Praktische Mikrotechnik und Histochemie), Medicina, Budapest.
 KITCHING, J. A. (1956) In: *Protoplasmatologia*, Springer, Wien, III, D, 3b.
 LEHMANN, F. E., MANNI, E., GEIGER, W. (1956) *Naturwiss.*, **43**, 91.

- MAST, S. O. (1942) *Biol. Bull.*, **83**, 173.
- MAST, S. O., HAHNERT, W. F. (1935) *Physiol. Zool.*, **8**, 255.
- MERCER, E. H. (1959) *Proc. Roy. Soc., London B*, **150**, 216.
- METSCHNIKOFF, E. (1892) *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*, Masson, Paris.
- MÜLLER, M., RAPPAY, GY. (1958) *Acta Biol. Hung., Suppl.*, **2**, 31.
- MÜLLER, M., RAPPAY, GY. (1959) *Magyar Tud. Akad. Biol. Csoport. Közl.*, **3**, 81.
- PAPPAS, G. D. (1954) *Ohio J. Sci.*, **54**, 195.
- PRESCOTT, D. M. (1956) *C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim.*, **30**, 1.
- ROTH, L. E. (1959) *J. Protozool.*, **6**, Suppl., 31.

A kiadásért felelős :
BERNÁT GYÖRGY
az Akadémiai Kiadó igazgatója

✱

Műszaki szerkesztő :
SZÖLLŐSY KÁROLY

✱

© Akadémiai Kiadó, Budapest 1961

✱

Kézirat érkezett : 1961. II. 21.
Példányszám : 600
Terjedelem : 13,6 (A/5) ív + 9 oldal melléklet

✱

1961.53235 — Akadémiai Nyomda, Budapest
Felelős vezető : Bernát György

✱

PRINTED IN HUNGARY

*Erschienen in der Reihe
Symposia Biologica Hungarica :*

Vol. I

**Hypothalamus—Hypophysensystem
und Neurosekretion**

(Symposium in Tihany, Juni 1958)

16 Beiträge deutscher, jugoslawischer, tschechoslo-
wakischer und ungarischer Forscher, in deutscher
bzw. in französischer Sprache

1960 — 207 Seiten — 60 Abbildungen — 21 Figuren
18 Tabellen — 2 farbige Beilagen
Format 17x24 cm — Ganzleinen

✱

In Vorbereitung :

Vol. III

Regeneration and Woundhealing

(Symposium in Budapest, 1960)

✱

Vol. IV

Physiologie der Spermien

(Symposium in Budapest, 1960)



Vertrieb :
KULTURA
BUDAPEST 62
POSTFACH 149

